

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003 年 7 月 3 日 (03.07.2003)

PCT

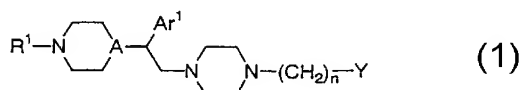
(10) 国際公開番号  
WO 03/053927 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 209/48, 211/26, 231/12, 233/70, 233/84, 239/26, 239/42, 261/08, 263/32, 277/40, 277/56, 295/12, 295/14, 307/91, 313/18, A61K 31/496, 31/517, A61P 3/04, 25/22, 25/24, 43/00
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/13317
- (72) 発明者; および
- (22) 国際出願日: 2002 年 12 月 19 日 (19.12.2002)
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中里 篤郎 (NAKAZATO,Atsuro) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 石井 孝明 (ISHII,Takaaki) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 野沢 大 (NOZAWA,Dai) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2001-389419  
2001 年 12 月 21 日 (21.12.2001) JP

[続葉有]

(54) Title: PIPERAZINE DERIVATIVE

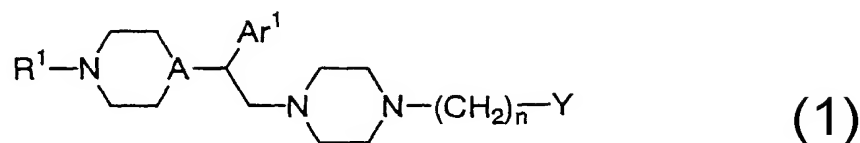
(54) 発明の名称: ピペラジン誘導体



(57) Abstract: A piperazine derivative represented by the formula (1) [wherein n is an integer of 1 to 8; R<sup>1</sup> represents hydrogen or C<sub>1-10</sub> alkyl; A represents CH or nitrogen; Ar<sup>1</sup> represents phenyl or substituted phenyl; and Y represents a group represented by the formula Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>-Ar<sup>2</sup> or Y<sup>3</sup>-Y<sup>4</sup>(Ar<sup>5</sup>)-Ar<sup>6</sup>] or a pharmaceutically acceptable salt of the derivative. The novel piperazine derivative has MC4 receptor antagonistic activity.

(57) 要約:

式



(式中、n は 1 ～ 8 の整数を示し、R<sup>1</sup> は水素原子又は C<sub>1-10</sub> アルキル基を示し、A は CH 又は窒素原子を示し、Ar<sup>1</sup> はフェニル基又は置換フェニル基を示し、Y は式 Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>-Ar<sup>2</sup> 又は式 Y<sup>3</sup>-Y<sup>4</sup>(Ar<sup>5</sup>)-Ar<sup>6</sup> で表される基である。) で表されるピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

MC4 受容体アンタゴニスト作用を有する新規ピペラジン誘導体を提供する。



WO 03/053927 A1



(74) 代理人: 北川 富造 (KITAGAWA, Tomizo); 〒170-8633  
東京都豊島区高田3丁目24番1号大正製薬株式  
会社 知的財産部 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,  
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,  
ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特  
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

## ピペラジン誘導体

技術分野

本発明は、MC 4 受容体アンタゴニストを有効成分とする不安神経症又はうつ症治療薬、及びMC 4 受容体アンタゴニスト作用を有する新規ピペラジン誘導体に関する。

背景技術

最近の病態生理学の進歩により、不安神経症及びうつ病の発症機序としてストレスが深く関与していることが示唆されている。ストレスにより引き起こされる脳内反応としては、視床下部－下垂体－副腎系の機能異常を代表とする神経内分泌系の機能異常が知られている。このような背景から、最近、視床下部に存在し、神経内分泌系に影響を与える神経ペプチドがうつ・不安の発症原因として注目されている。

このような神経ペプチドとして、コルチコトロピン・リリーシング・ファクター（CRF）、プロオピオメラノコルチン（POMC）等が挙げられる。POMCから生成されるメラノコルチン類〔副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、メラニン細胞刺激ホルモン（MSH）〕は視床下部における主要な神経ペプチドであるが、メラノコルチン受容体に作用する物質についてのストレス反応及びうつ・不安症への関与は報告されていない。

メラノコルチン受容体はMC 1～MC 5まで5つのサブタイプに分類される。これらのサブタイプの中でメラノコルチン受容体サブタイプMC 4に関して、ペプチド性の選択的アゴニスト及びアンタゴニストが報告されているものの、非ペプチド性のアゴニスト及びアンタゴニストに関しては全く報告されていない。

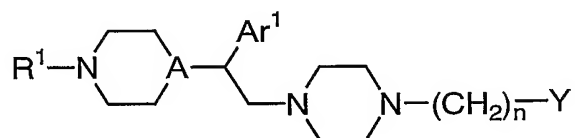
本発明の目的は、メラノコルチン受容体のサブタイプMC 4 に対しアンタゴニスト作用を有する新規な化合物を提供することにある。

## 発明の開示

本発明者らはメラノコルチン受容体サブタイプと不安・うつ症との関係及びストレス反応との関連、及び新規ピペラジン誘導体について鋭意検討した結果、ある種のピペラジン誘導体が優れたMC4受容体アンタゴニスト作用を有することを見出し本発明を完成させた。

以下、本発明を説明する。

本発明は、式[1]

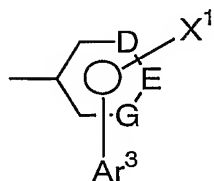


[1]

{式中、nは1～8の整数を示し、R¹は水素原子又はC<sub>1-10</sub>アルキル基を示し、AはCH又は窒素原子を示し、Ar¹はフェニル基、又はC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、アラルキルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基が一つ若しくは二つ置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基から任意に選択された基の1～3個で置換されたフェニル基を示し、

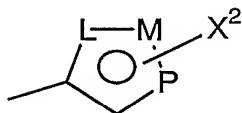
Yは式Y¹-Y²-Ar²

[式中、Y¹-Y²は単結合、酸素原子、C(=O)、CH=CH、C(=O)-N(R²)又はN(R²)-C(=O) (式中、R²は水素原子又はC<sub>1-10</sub>アルキル基を示す。)を示し、Ar²はフタルイミド-1-イル基、ジベンゾフランイル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-9</sub>オキサシクロアルキル基、C<sub>2-9</sub>ラクタム-1-イル基、1H-キナゾリン-2,4-ジオン-1-イル基、又は下記式

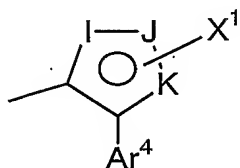


[式中、D、E及びGは同一又は相異なってCH又は窒素原子を示し、X¹は水

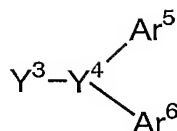
素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、 $C_{1-5}$ アルキルチオ基又はフェニル基を示し、 $Ar^3$ はフェニル基、ナフチル基、フェノキシ基、「 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、アラルキルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-5}$ アルキル基が一つ若しくは二つ置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基」から任意に選択された基の1～3個で置換されたフェニル基、ナフチル基若しくはフェノキシ基、又は下記式



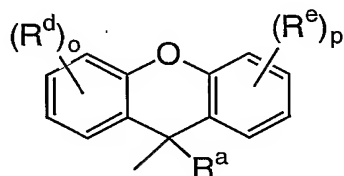
(式中、L、M及びPは同一又は相異なってCH、NH、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、 $X^2$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、 $C_{1-5}$ アルキルチオ基又はフェニル基を示す。)で表される基を示す。)で表される基又は下記式



(式中、I、J及びKは同一又は相異なってCH、NH、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、 $X^1$ は前記と同意義であり、 $Ar^4$ はフェニル基又は $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、アラルキルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-5}$ アルキル基が一つ若しくは二つ置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基から任意に選択された基の1～3個で置換されたフェニル基を示す。)で表される基を示す。)で表される基又は下記式



[式中、 $\text{Y}^3 - \text{Y}^4$ は $\text{CH}_2 - \text{C}(\text{R}^a)$ 〔式中、 $\text{R}^a$ は水素原子、式 $\text{CO}_2\text{R}^b$ 又は式 $\text{CON}(\text{R}^b)\text{R}^c$ （式中、 $\text{R}^b$ 及び $\text{R}^c$ は同一又は相異なって水素原子又は $\text{C}_{1-10}$ アルキル基を示す。）で表される基を示す。〕、 $\text{CH}=\text{C}$ 又は $\text{C}(=\text{O})-\text{CH}$ を示し、 $\text{Ar}^5$ 及び $\text{Ar}^6$ は同一又は相異なってフェニル基、「 $\text{C}_{1-10}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-10}$ アルコキシ基、アラルキルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 $\text{C}_{1-5}$ アルキル基が一つ若しくは二つ置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基」から任意に選択された基の1～3個で置換されたフェニル基、又は隣接の炭素原子と一緒に下記式



（式中、 $\text{R}^d$ 及び $\text{R}^e$ は、それぞれ水素原子、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-10}$ アルコキシ基、アラルキルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 $\text{C}_{1-5}$ アルキル基が一つ若しくは二つ置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基から任意に選択された基を示す。）で表される基を形成する基を示し、 $\text{R}^a$ は前記と同意義であり、 $o$ 及び $p$ は、それぞれ1～3の整数である。〕で表される基である。〕で表されるピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩である。また、本発明のピペラジン誘導体には立体異性体及び光学異性体が存在するが、本発明はそれらも包含する。

本発明において、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-10}$ アルコキシ基、アラルキルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基が一つ若しくは二つ置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、

シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基から任意に選択された基の1～3個で置換されたフェニル基とは、例えば、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-プロピルフェニル基、3-プロピルフェニル基、4-プロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-アミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメトキシフェニル基、4-シアノフェニル基、4-カルバモイルフェニル基及び4-ピフェニル基などである。

1～3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基とは、例えば2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、2,4,6-トリフルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基などである。

C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基が一つ若しくは二つ置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基から任意に選択された基の1～3個で置換されたフェニル基とは、例えば、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-プロピルフェニル基、3-プロピルフェニル基、4-プロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェ

ニル基、4-メトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-アミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメトキシフェニル基、4-シアノフェニル基、4-カルバモイルフェニル基及び4-ビフェニル基などである。

C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基及びカルバモイル基から任意に選択された基の1～3個で置換されたフェニル基とは、例えば、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-プロピルフェニル基、3-プロピルフェニル基、4-プロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメトキシフェニル基及び4-カルバモイルフェニル基などである。

C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、アラルキルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基が一つ若しくは二つ置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基から任意に選択された基の1～3個で置換されたナフチル基とは、例えば、2-メチルナフタレン-1-イル基、3-メチルナフタレン-1-イル基、4-メチルナフタレン-1-イル基、2-エチルナフタレン-1



－イル基、3－エチルナフタレン－1－イル基、4－エチルナフタレン－1－イル基、2－プロピルナフタレン－1－イル基、3－プロピルナフタレン－1－イル基、4－プロピルナフタレン－1－イル基、2－メトキシナフタレン－1－イル基、3－メトキシナフタレン－1－イル基、4－メトキシナフタレン－1－イル基、6－メトキシナフタレン－1－イル基、4－エトキシナフタレン－1－イル基、4－イソプロポキシナフタレン－1－イル基、4－ベンジルオキシナフタレン－1－イル基、4－ヒドロキシナフタレン－1－イル基、2－フルオロナフタレン－1－イル基、3－フルオロナフタレン－1－イル基、4－フルオロナフタレン－1－イル基、2－クロロナフタレン－1－イル基、3－クロロナフタレン－1－イル基、4－クロロナフタレン－1－イル基、2－ブロモナフタレン－1－イル基、3－ブロモナフタレン－1－イル基、4－ブロモナフタレン－1－イル基、4－ニトロナフタレン－1－イル基、4－アミノナフタレン－1－イル基、4－ジメチルアミノナフタレン－1－イル基、4－トリフルオロメチルナフタレン－1－イル基、4－トリフルオロメトキシナフタレン－1－イル基、4－シアノナフタレン－1－イル基、4－カルバモイルナフタレン－1－イル基、及び4－フェニルナフタレン－1－イル基等である。

C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、アラルキルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基が一つ又は二つ置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基から任意に選択された基の1～3個で置換されたフェノキシ基とは、例えば、2－メチルフェノキシ基、3－メチルフェノキシ基、4－メチルフェノキシ基、2－エチルフェノキシ基、3－エチルフェノキシ基、4－エチルフェノキシ基、2－プロピルフェノキシ基、3－プロピルフェノキシ基、4－プロピルフェノキシ基、2－メトキシフェノキシ基、3－メトキシフェノキシ基、4－メトキシフェノキシ基、4－エトキシフェノキシ基、4－イソプロポキシフェノキシ基、4－ベンジルオキシフェノキシ基、4－ヒドロキシフェノキシ基、2－フルオロフェノキシ基、3－フルオロフェノキシ基、4－フルオロフェノキシ基、2－クロロフェノキシ基、3－クロロフェノキシ基、4－クロロフェノキシ基、2－ブロモフェノキシ基、3－ブロモフェノキシ基、4－ブロモフェ

ノキシ基、4-ニトロフェノキシ基、4-アミノフェノキシ基、4-ジメチルアミノフェノキシ基、4-トリフルオロメチルフェノキシ基、4-トリフルオロメトキシフェノキシ基、4-シアノフェノキシ基、4-カルバモイルフェノキシ基及び4-フェニルフェノキシ基などである。

C<sub>1-4</sub>アルキル基又はC<sub>1-10</sub>アルキル基とは、直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を示し、C<sub>1-4</sub>のものとしては例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基などであり、C<sub>4-10</sub>のものとしては例えばペンチル基、イソペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-エチルブチル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などである。

C<sub>1-10</sub>アルコキシ基とは直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、ノニルオキシ基、デシルオキシ基などである。

C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基とは単環性又は多環性のシクロアルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、アダマンタン-1-イル基及びアダマンタン-2-イル基などである。

C<sub>2-9</sub>オキサシクロアルキル基とは、環内の炭素原子の一つが酸素原子に置き換わったシクロアルキル基であり、例えば、オキシラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、オキセパニル基、オキソカニル基、オキソナニル基及びオキセカニル基などである。

C<sub>1-5</sub>アルキルチオ基とは直鎖状又は分岐鎖状のアルキルチオ基を示し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基などである。

C<sub>1-6</sub>アルキル基が一つ又は二つ置換アミノ基とは、直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基が一つ又は二つ置換したアミノ基であり、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロ

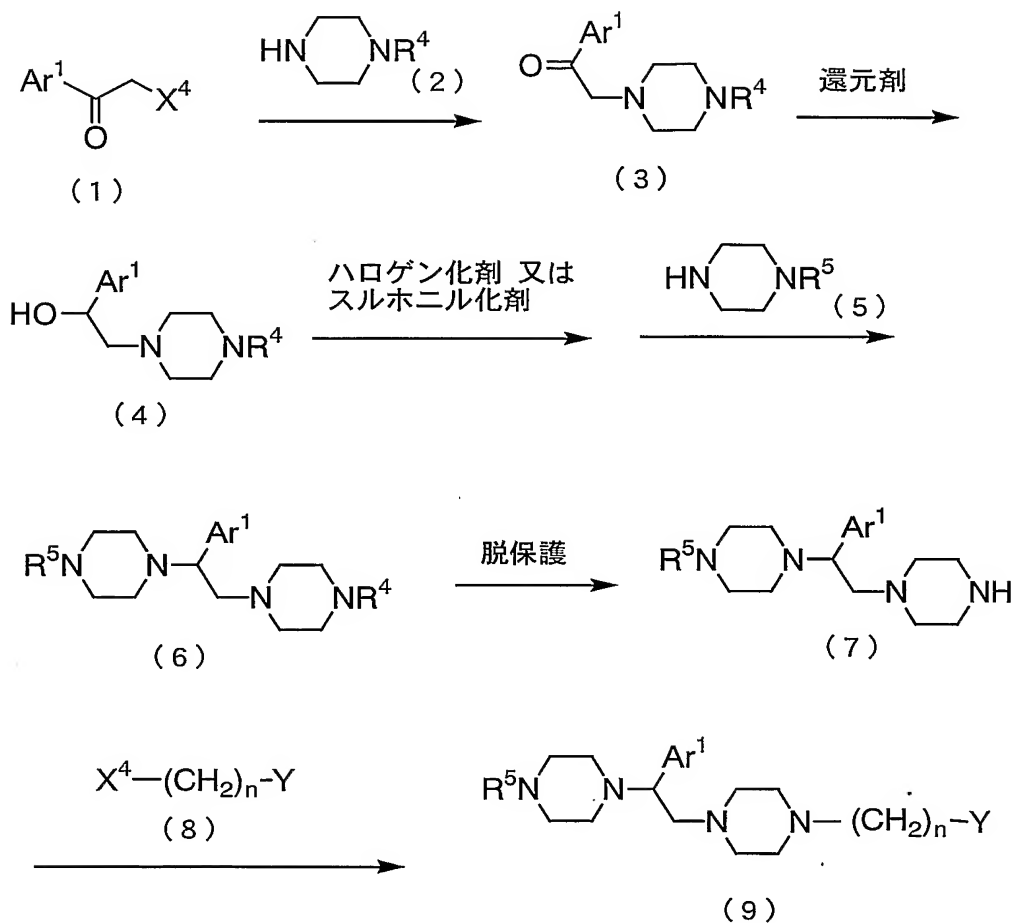
ピルアミノ基などである。

ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。

また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば硫酸、塩酸、燐酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩などである。

式[1]の化合物は、以下の一般的製造法 1～8 によって製造することができる。しかし、本発明化合物の製造法は以下の方法に限定されるものではない。以下の反応式中、 $Ar^1$ 、 $Ar^4$ 、 $Ar^5$ 、 $Ar^6$ 、 $A$ 、 $Y$ 、 $D$ 、 $E$ 、 $G$ 、 $I$ 、 $J$ 、 $K$ 、 $X^1$ 及び $n$ は前記と同意義であり、 $Y^5$ はカルボニル基を含まない $Y$ を示し、 $X^4$ は塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、 $R^4$ はエトキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基等の一般的なアミノ基の保護基を示し、 $R^5$ は $C_{1-10}$ のアルキル基を示し、 $Boc$ 基とは $t$ -ブトキシカルボニル基を示し、 $*$ は光学活性であることを示す。

## [一般的製造法 1]

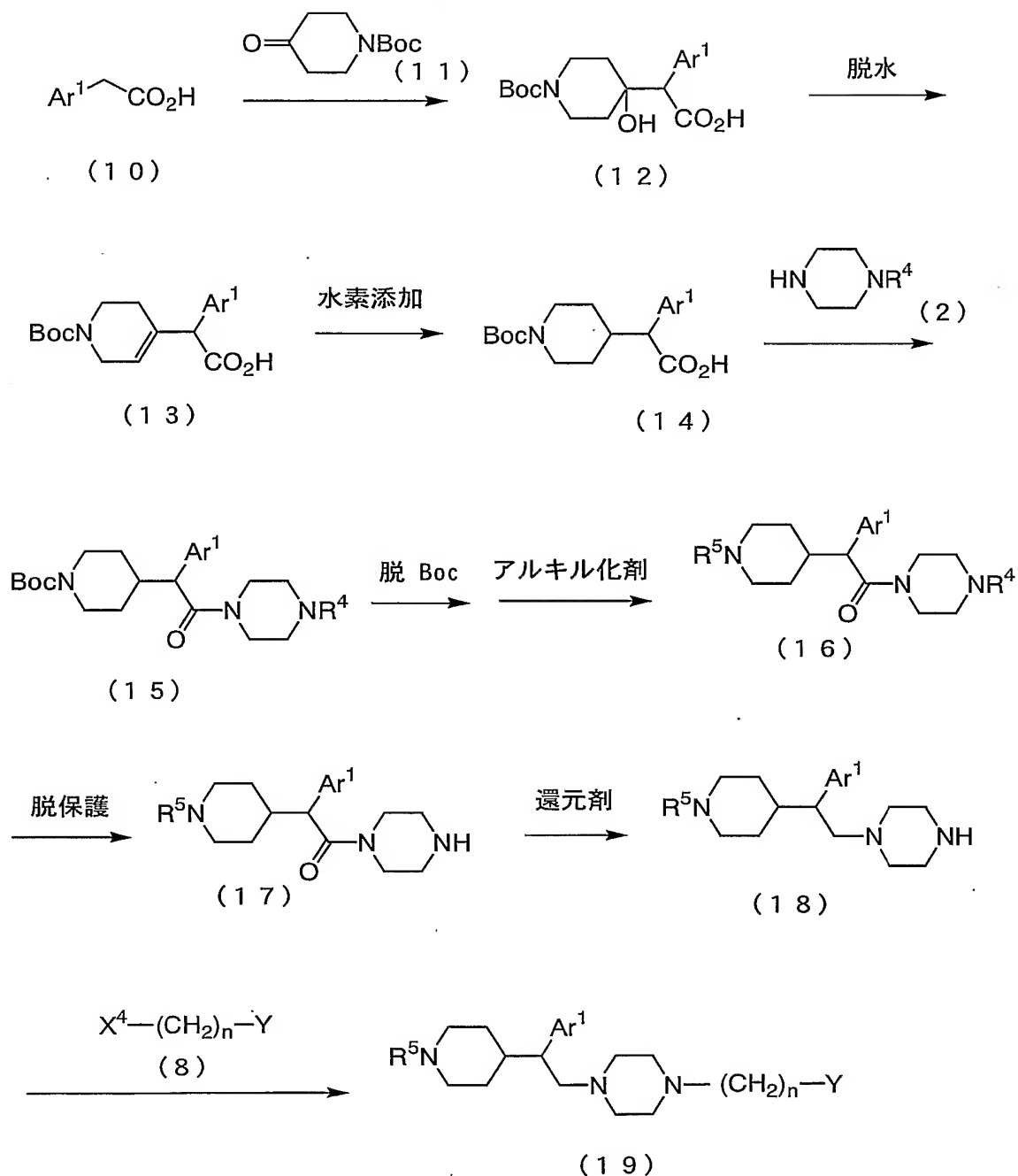


化合物(1)と化合物(2)を塩基の存在下又は非存在下不活性溶媒中反応し、化合物(3)へ変換後、カルボニル基を不活性溶媒中還元し化合物(4)を合成することができる。化合物(4)とハロゲン化剤又はアルキルスルホニルハライド及びアリースルホニルハライドなどのスルホニル化剤を塩基の存在下又は非存在下不活性溶媒中反応させ、水酸基を適当な脱離基へ変換した後、ピペラジン誘導体(5)を塩基の存在下又は非存在下不活性溶媒中反応させることによって化合物(6)を合成することができる。続いて化合物(6)のアミノ基の脱保護を行い化合物(7)とした後、化合物(8)を塩基の存在下又は非存在下不活性溶媒中反応させることによって本発明化合物(9)を得ることができる。

ここで塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピ

リジンなどの有機アミン類、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、又は水素化ナトリウムなどの無機塩基類を示し、還元とは、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、L-Selectride、K-Selectride などのホウ素系還元剤、水素化アルミニウムリチウム、Red-A1、水素化ジイソブチルアルミニウムなどのアルミニウム系還元剤を用いた酸性、中性又は塩基性条件の還元を示す。ハロゲン化剤とは例えばチオニルクロリド、チオニルブロミド又はホスホリルクロリド等の一般的なアルコールのハロゲン化剤を示す。アルキルスルホニルハライド又はアリールスルホニルハライドなどのスルホニル化剤とは例えばメタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、トルエンスルホニルクロリド、又はトリフルオロメタンスルホニルクロリド等の一般的なアルコールのスルホニル化剤を示す。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。

## [一般的製造法 2]

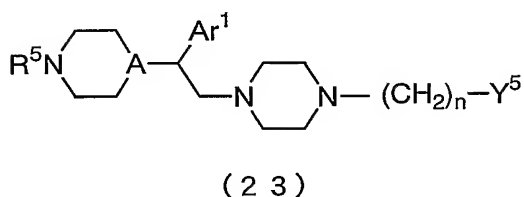
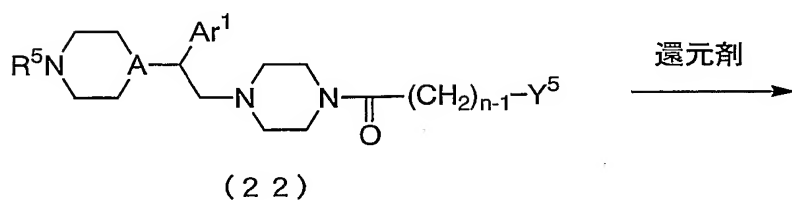
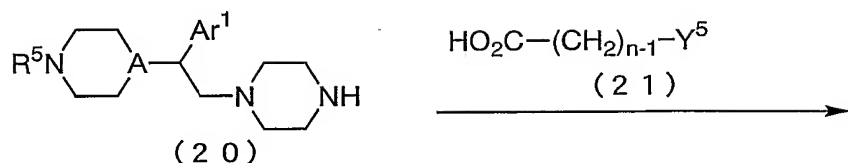


化合物(10)を不活性溶媒中塩基で処理した後、化合物(11)を反応させ化合物(12)とした後、不活性溶媒中酸で処理することによって化合物(13)を合成することができる。化合物(13)を不活性溶媒中で水素添加して化合物(14)とした後、化合物(2)と不活性溶媒中で縮合し化合物(15)を合成することができる。化合物

(15)のBoc基を不活性溶媒中で脱保護し、塩基の存在下又は非存在下アルキル化剤と不活性溶媒中反応し、化合物(16)へ変換後、アミノ基を脱保護することによって化合物(17)を合成することができる。化合物(17)のアミド基を不活性溶媒中還元し化合物(18)とした後、化合物(18)を塩基の存在下又は非存在下不活性溶媒中反応させることによって本発明化合物(19)得ることができる。

ここで塩基とは、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ソジウムヘキサメチルジシラジド、ポタシウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属水素化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機アミン類、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基類である。酸とは、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸及びリン酸等の無機酸類、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、蟻酸等の有機酸類である。水素添加とは、不活性溶媒中、例えばパラジウム炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、二酸化白金、ラネーニッケル等の通常用いられる金属触媒を用いて水素雰囲気下反応させることである。Boc基等のアミノ基の保護基の脱保護については、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS 著に記載の方法を用いることができる。アルキル化剤とは例えばヨウ化メチル、ヨウ化エチル、1-ブロモプロパン又は2-ブロモプロパン等のハロゲン化アルキル、ジメチル硫酸、又はジエチル硫酸等の硫酸アルキルを示し、還元とは、例えばジボラン等のホウ素系還元剤、水素化アルミニウムリチウム、Red-Al、水素化ジイソブチルアルミニウム等のアルミニウム系還元剤等を用いた酸性、中性又は塩基性条件の還元を示す。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、トルエン、ベンゼン等の炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。

## [一般的製造法 3]



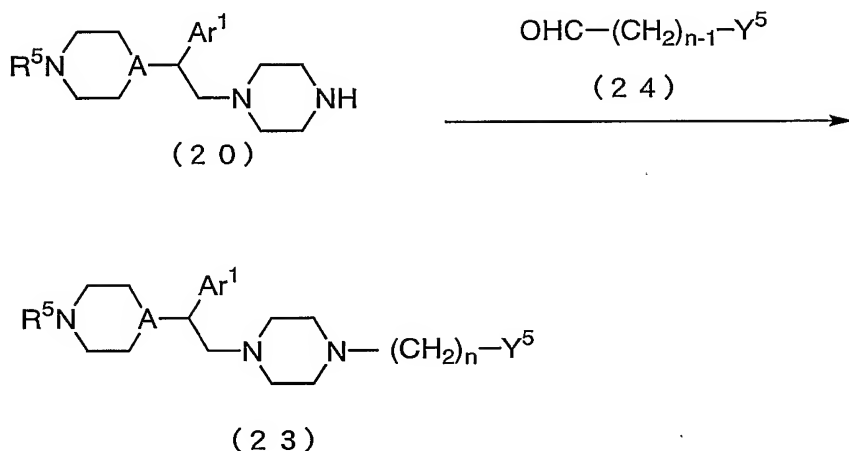
一般的製造法 1 又は 2 で得ることができる化合物(20)を化合物(21)と不活性溶媒中縮合し化合物(22)とし、化合物(22)のアミド基を不活性溶媒中還元することにより本発明化合物(23)を得ることができる。

ここで縮合とは、例えば酸クロリド又は酸ブロミド等の酸ハライド経由のアミド化、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等を用いた混合酸無水物経由のアミド化、又は 1-(3,3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、シアノリン酸ジエチル又はカルボニルジイミダゾール等の縮合剤を用いたアミド化を示す。還元とは例えばジボランなどのホウ素系還元剤又は水素化アルミニウムリチウム、Red-A1、水素化ジイソブチルアルミニウムなどのアルミニウム系還元剤等を用いた酸性、中性又は塩基性条件の還元を示す。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、



アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。

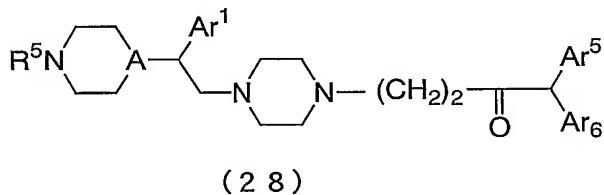
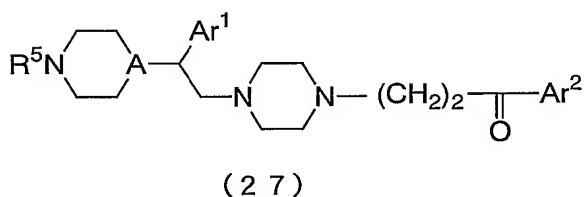
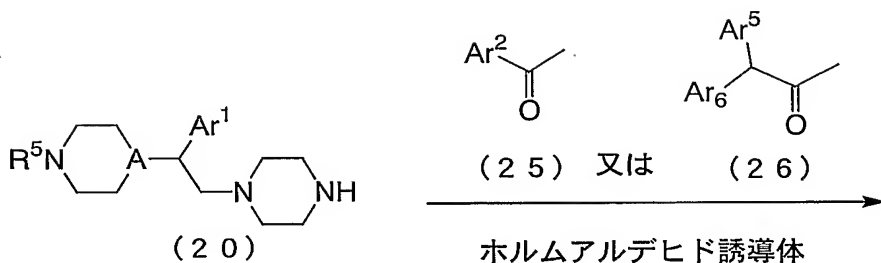
[一般的製造法 4]



一般的製造法 1 又は 2 で得ることができる化合物(20)を化合物(24)と不活性溶媒中、酸の存在下還元剤で処理することによって、本発明化合物(23)を得ることができる。

ここで酸とは、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸及び燐酸等の無機酸類、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、蟻酸、酢酸等の有機酸類である。還元剤とは水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどのホウ素系還元剤である。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。

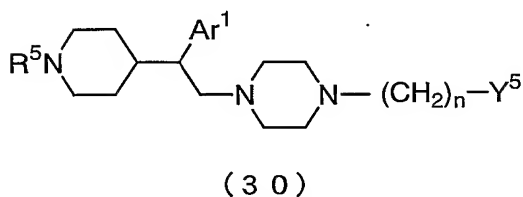
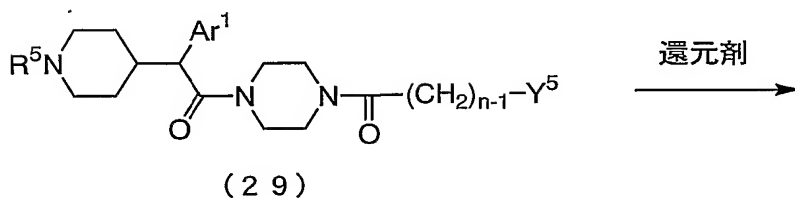
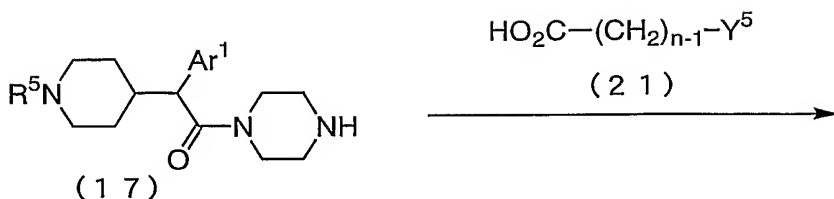
## [一般的製造法 5]



一般的製造法 1 又は 2 で得ることができる化合物(20)と化合物(25)又は化合物(26)とホルムアルデヒド誘導体を酸の存在下不活性溶媒中反応させることによって本発明化合物(27)又は本発明化合物(28)を得ることができる。

ここでホルムアルデヒド誘導体とは、例えばホルマリン、パラホルムアルデヒド、1,3-ジオキソラン等である。酸とは、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸及び燐酸等の無機酸類、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、蟻酸、酢酸等の有機酸類である。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。

## [一般的製造法 6]

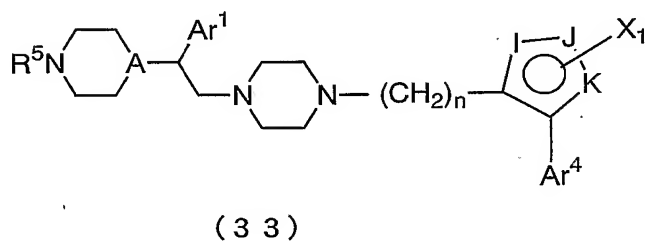
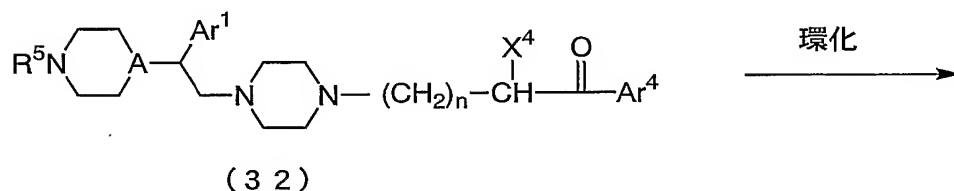
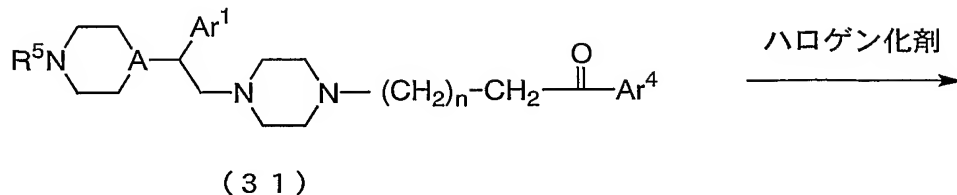


一般的製造法 2 で得ることができる化合物(17)と化合物(21)を不活性溶媒中縮合し化合物(29)とし、化合物(29)のアミド基を不活性溶媒中還元することにより本発明化合物(30)を得ることができる。

ここで縮合とは、例えば酸クロリド又は酸ブロミド等の酸ハライド経由のアミド化、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等を用いた混合酸無水物経由のアミド化、又は 1-(3,3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、シアノリン酸ジエチル又はカルボニルジイミダゾール等の縮合剤を用いたアミド化を示す。還元とは例えばジボランなどのホウ素系還元剤又は水素化アルミニウムリチウム、Red-A1、水素化ジイソブチルアルミニウムなどのアルミニウム系還元剤等を用いた酸性、中性又は塩基性条件の還元を示す。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、

アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。

[一般的製造法 7]

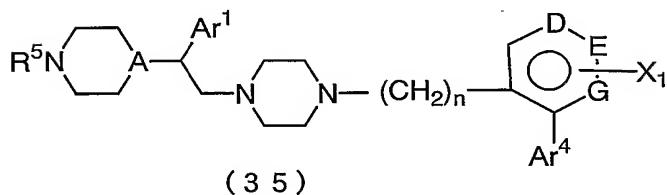
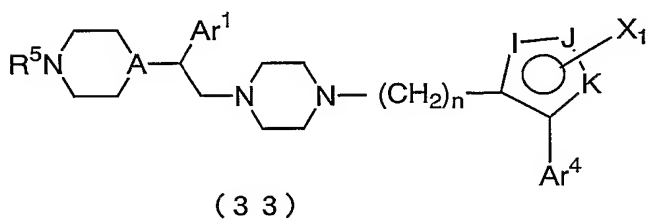
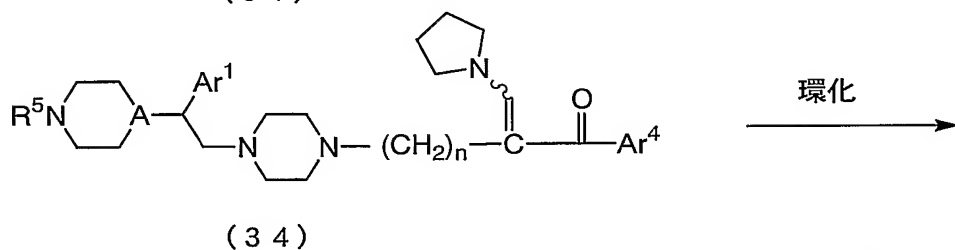
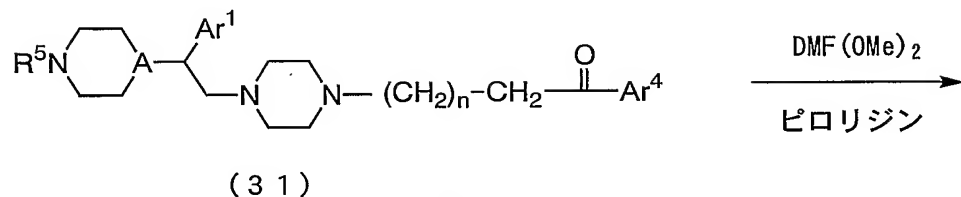


一般的製造法 1 又は 2 記載の方法で得ることができる化合物(31)をハロゲン化剤と不活性溶媒中反応させることによって化合物(32)とし、化合物(32)を環化させることによって本発明化合物(33)を得ることができる。

ここでハロゲン化剤とは、例えば塩素、臭素、よう素、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド等である。環化とは、塩基の存在下又は非存在下、例えばアセトアミド、尿素、チオ尿素、アセトアミジン又はフェニルアミジン等の試薬と反応させることによって複素環を形成することである。塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機アミン類、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、又は水素化ナトリウムなどの無機塩基類、不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホ

ホルムアミド、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。

[一般的製造法 8]



一般的製造法 1 又は 2 記載の方法で得ることができる化合物(31)とピロリジンとジメチルホルムアミドジメチルアセタールを不活性溶媒中反応させることによって化合物(34)とし、化合物(34)を環化させることによって本発明化合物(33)又は本発明化合物(35)を得ることができる。

ここで環化とは、塩基の存在下又は非存在下、例えばホルムアミド、ギ酸アンモニウム、尿素、チオ尿素、グアニジン又はヒドラジン等の試薬と反応させることによって複素環を形成することである。塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機アミン類、炭酸カリウム、炭

酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、又は水素化ナトリウムなどの無機塩基類不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。

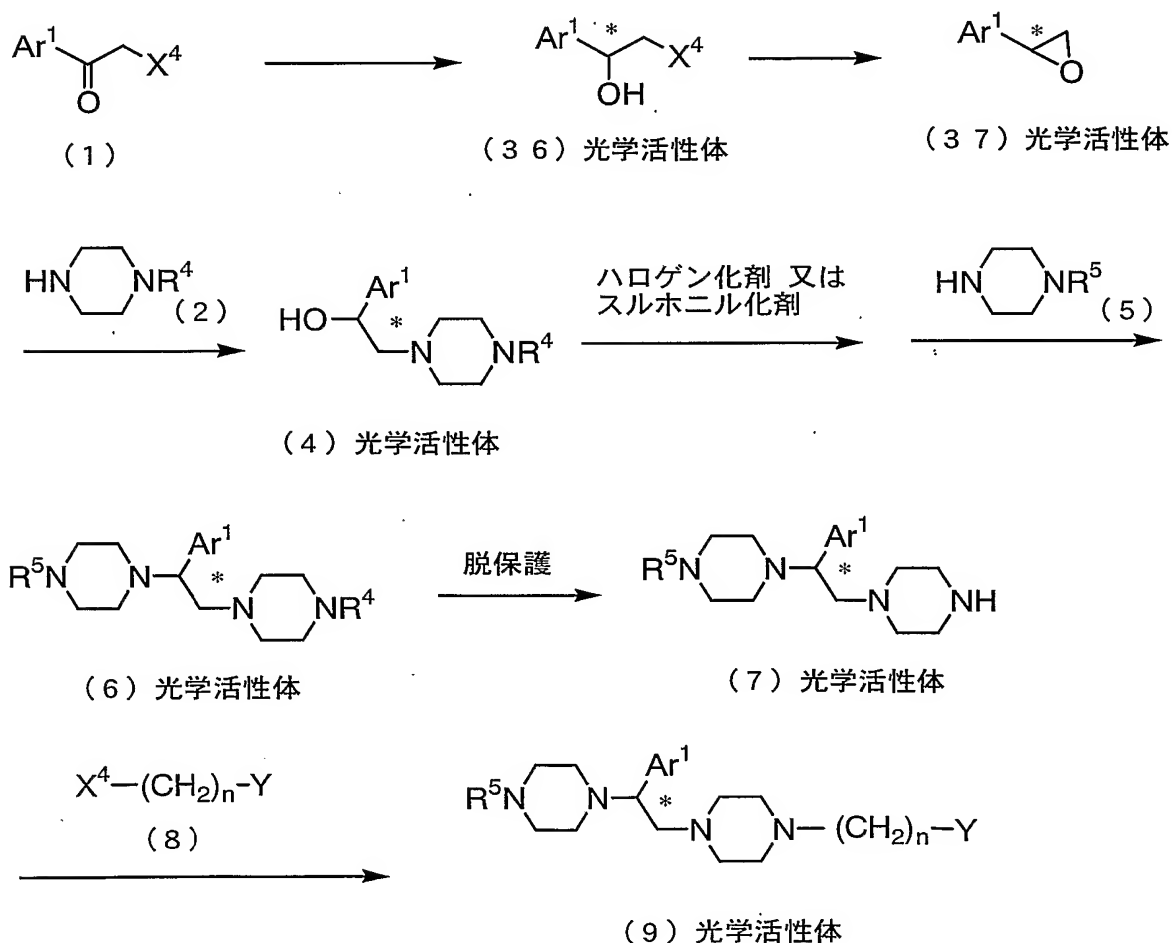
#### [一般的製造法 9]

光学活性な本発明化合物(9)、(19)、(23)、(27)(28)、(30)、(33)、又は(35)は、ラセミ体の本発明化合物(9)、(19)、(23)、(28)、(30)、(33)、又は(35)自身を酸性キラル分割剤を用いた一般的な光学分割或いはキラル固定相を用いたHPLCによる光学分割によって得ることができる。また、光学活性な化合物(9)は、ラセミ体の合成中間体(6)又は(7)を酸性キラル分割剤或いはキラル固定相を用いたHPLCによる光学分割後、一般的製造法1記載の方法によって合成することができる。更に、光学活性な化合物(19)は、ラセミ体の合成中間体(15)、(16)、(17)又は(18)を酸性キラル分割剤或いはキラル固定相を用いたHPLCによる光学分割後、一般的製造法2記載の方法によって合成することができる。光学活性な化合物(23)は、ラセミ体の合成中間体(20)又は(22)を酸性キラル分割剤或いはキラル固定相を用いたHPLCによる光学分割後、一般的製造法3又は4記載の方法によって合成することができる。光学活性な化合物(27)又は(28)は、ラセミ体の合成中間体(20)を酸性キラル分割剤或いはキラル固定相を用いたHPLCに光学分割後、一般的製造法5記載の方法によって合成することができる。光学活性な化合物(30)は、ラセミ体の合成中間体(17)又は(29)を酸性キラル分割剤或いはキラル固定相を用いたHPLCに光学分割後、一般的製造法6記載の方法によって合成することができる。光学活性な化合物(33)は、ラセミ体の合成中間体(31)又は(32)を酸性キラル分割剤或いはキラル固定相を用いたHPLCに光学分割後、一般的製造法7又は8記載の方法によって合成することができる。光学活性な化合物(35)は、ラセミ体の合成中間体(31)を酸性キラル分割剤或いはキラル固定相を用いたHPLCに光学分割後、一般的製造法5記載の方法によって合成することができる。

ここで、酸性キラル分割剤とは(+)又は(-)-ジ-p-トルオイル酒石酸、(+)又は(-)-ジベンゾイル酒石酸、(+)又は(-)-酒石酸、(+)又は(-)-マンデル酸、(+)又は(-)-しょうのう酸、又は(+)又は(-)-しょうのうスルホン酸等の光学活性な有機酸類を示す。

ここでキラル固定相とは、セルロースエステル、セルロースカルバメート、アミロースカルバメート、クラウンエーテル又はポリメタクリレート等の誘導体である。

[一般的製造法10]



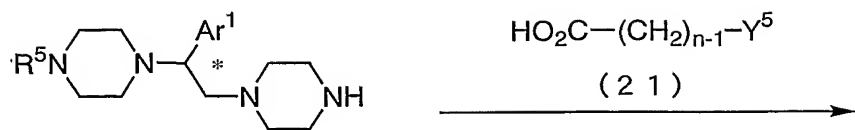
化合物(1)を不活性溶媒中で不斉還元することによって光学活性なアルコール(36)を得ることができる。化合物(36)を塩基の存在下又は非存在下、不活性溶媒中で処理することによってエポキシ化した後、化合物(2)と不活性溶媒中で反

応させることによって光学活性な化合物(4)を合成することができる。以下、一般的製造法1の化合物(4)から化合物(9)を得る工程と同様に、光学活性な化合物(4)から光学活性な本発明化合物(9)を得ることができる。

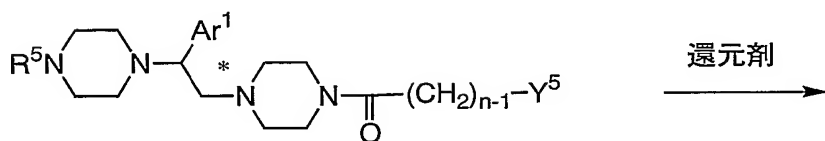
ここで不斉還元とは、(R)-5,5-ジフェニル-2-メチル-3,4-プロパノ-1,3,2-オキサザボロリジン、(S)-5,5-ジフェニル-2-メチル-3,4-プロパノ-1,3,2-オキサザボロリジン等のオキサザボロリジン類を不斉補助基として用いたボラン-テトラヒドロフラン錯体による還元、(R)-B-3-ピナニル-9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン、(S)-B-3-ピナニル-9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン、(-)-クロロジイソピノカンフェニルボラン、(+)-クロロジイソピノカンフェニルボラン、(R,R)-2,5-ジメチルボロラン、(S,S)-2,5-ジメチルボロラン、(R)-BINAL-H、(S)-BINAL-H等の光学活性金属水素化物を用いた還元、又は光学活性なBINAP-ルテニウム錯体等の光学活性な金属触媒を用いた不斉水素化反応等である。塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機アミン類、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ソジウムヘキサメチルジシラジド、ポタシウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属水素化物である。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、トルエン、ベンゼン等の炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。



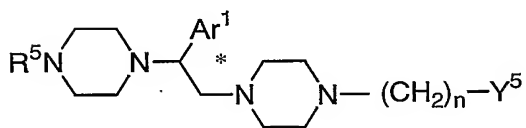
## [一般的製造法 1 1]



(7) 光学活性体



(38) 光学活性体



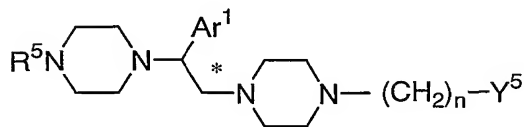
(39) 光学活性体

一般的製造法 10 で得ることができる光学活性な化合物(7)から、一般的製造法 3 の工程と同様に、光学活性な本発明化合物(39)を得ることができる。

## [一般的製造法 1 2]



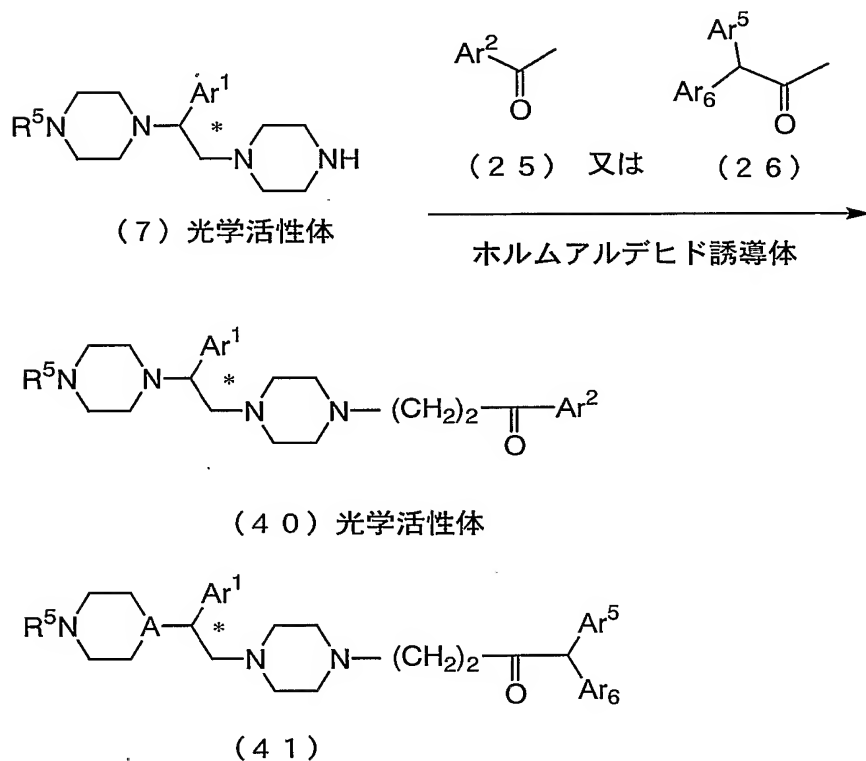
(7) 光学活性体



(39) 光学活性体

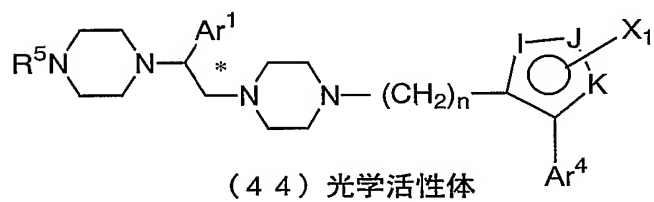
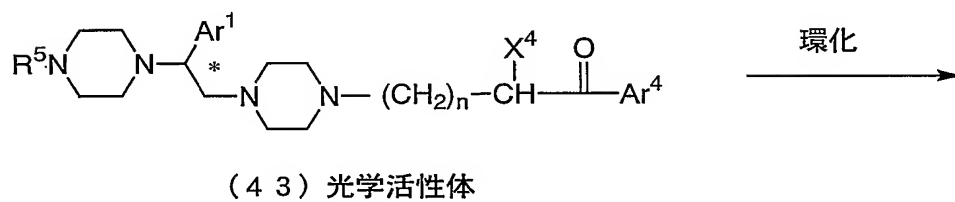
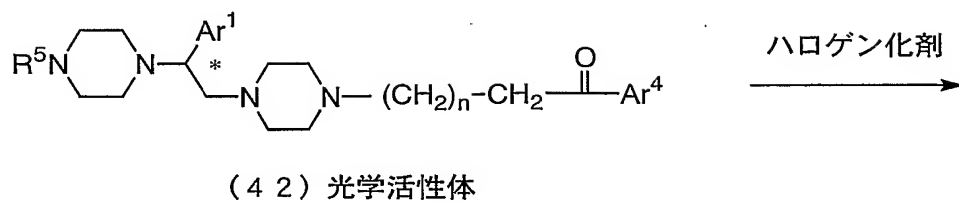
一般的製造法 10 で得ることができる光学活性な化合物(7)から、一般的製造法 4 の工程と同様に、光学活性な本発明化合物(39)を得ることができる。

[一般的製造法 13]



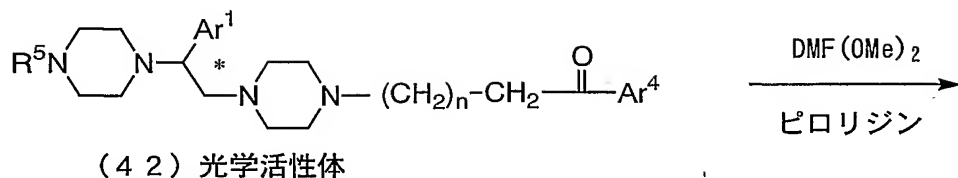
一般的製造法 10 で得ることができる光学活性な化合物(7)から、一般的製造法 4 の工程と同様に、光学活性な本発明化合物(40)又は本発明化合物 (41)を得ることができる。

[一般的製造法 14]



一般的製造法 10 記載の方法で得ることができる化合物(42)から一般的製造法 7 の工程と同様に、光学活性な本発明化合物(44)を得ることができる。

[一般的製造法 15]



一般的製造法 10 記載の方法で得ることができる化合物(42)から一般的製造法 8 の工程と同様に、光学活性な本発明化合物(44)又は(46)を得ることができる。

本発明に係る化合物は、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤等であり、いずれも慣用の製剤技術（例えば、第 14 改正日本薬局方に規定する方法等）によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。各種剤型の製剤の製造においては、常用の賦形剤（例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトール等）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセ

ルロース、ポリビニルピロリドン等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク等)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム等)などを用いることができる。

本発明に係る化合物の投与量は、成人を治療する場合で1日1～2000mgであり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。この投与量は、患者の年齢、体重及び症状によって適宜増減することができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

##### 実施例1

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(3-ピフェニル-2-イル-プロピル)ピペラジン四塩酸塩(表1中の化合物1)の合成

(1) 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン8.6gと1-エトキシカルボニルピペラジン16.0gをクロロホルム60mlに溶解し、3時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応溶液を減圧下濃縮し、濃アンモニア水溶液を加え、エーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮し粗の1-エトキシカルボニル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペラジンを得た。ここで得た粗の1-エトキシカルボニル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペラジンをエタノール80mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム2.0gと5%水酸化カリウム水溶液1滴を溶解した水10mlを加え、50℃で1時間加熱した。反応溶液を減圧下濃縮後、水を加えエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮した。残渣に4M塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧下濃縮し、得られた固体をエーテルにて洗浄することで1-エトキシカルボニル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペラジン塩酸塩18.0gを得た。

(2) 1-エトキシカルボニル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペラジン塩酸塩 10.0 g にベンゼン 30 ml、塩化チオニル 3.3 ml を加え、50℃で10分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、25%アンモニア水溶液と水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮し、1-エトキシカルボニル-4-[2-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペラジン 10.0 g を得た。

(3) 1-エトキシカルボニル-4-[2-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペラジン 10.0 g をベンゼン 50 ml に溶解し、1-イソプロピルピペラジン二塩酸塩 12.1 g、ジイソプロピルエチルアミン 21.3 ml を加え、65℃にて6時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水を加え、エーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル=4：1)にて精製し、油状の1-エトキシカルボニル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]ピペラジン 9.6 g を得た。

(4) 1-エトキシカルボニル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]ピペラジン 6.2 g をエタノール 15 ml に溶解し、水酸化カリウム 6.2 g を加え、1時間加熱還流した。室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮し、粗の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]ピペラジン 5.7 g を得た。

(5) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]ピペラジン 0.30 g をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、3-ピフェニル-2-イルプロピオン酸 0.24 g、1-(3,3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 0.21 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 0.18 g 及びトリエチルアミン 0.14 g を加え、室温にて一晩攪拌した。反応溶液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩

水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(3-ビフェニル-2-イルプロピオニル)ピペラジン0.34 gを得た。

(6) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(3-ビフェニル-2-イルプロピオニル)ピペラジン0.30 gをテトラヒドロフラン2.5 mlに溶解し、水素化リチウムアルミニウム21 mgを加え、30分間加熱還流した。室温まで冷却し25%アンモニア水1 ml加え、生じた沈殿をセライトろ過によりろ別した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(3-ビフェニル-2-イルプロピル)ピペラジン0.19 gを得た。

(7) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(3-ビフェニル-2-イルプロピル)ピペラジン0.19 gをエタノール4 mlに溶解し、4 M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液1 mlを加えた。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル/メタノールで結晶化させた。結晶を濾取後酢酸エチルにて洗浄することで、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(3-ビフェニル-2-イルプロピル)ピペラジン四塩酸塩0.20 gを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に示した。

## 実施例 2

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(3-ビフェニル-2-イルアリル)ピペラジン四塩酸塩（表1中の化合物39）の合成

(1) 実施例1の(4)で得た1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]ピペラジン0.33 gをジメチルホルムアミド5 mlに溶解し、2-(3-ブロモプロペニル)ビフェニル0.33 g及びジイソプロピルエ

チルアミン0.19 gを加え室温で2時間撹拌した。反応溶液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(3-ビフェニル-2-イルアリル)ピペラジン0.15 gを得た。

(2) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(3-ビフェニル-2-イルアリル)ピペラジン0.15 gをエタノール4 mlに溶解し、4 M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液1 mlを加えた。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル/メタノールで結晶化させた。結晶を濾取後酢酸エチルにて洗浄することで、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(3-ビフェニル-2-イルアリル)ピペラジン四塩酸塩を0.14 gを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に示した。

### 実施例3

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(4'-シアノビフェニル-2-イル)プロピル]ピペラジン四塩酸塩(表1中の化合物21)の合成

(1) 実施例1の(4)で得た1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]ピペラジン0.67 gを塩化メチレン5 mlに溶解し、2'-(3-オキソプロピル)ビフェニル-4-カルボニトリル0.57 g、酢酸0.66 g及びソジウムトリアセトキシボロヒドリド0.51 gを加え室温で30分間撹拌した。反応溶液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(4'-シアノビフェニル-2-イル)プロピル]ピペラジン0.75 gを得た。



(2) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(4'-シアノビフェニル-2-イル)プロピル]ピペラジン 0.75 g をエタノール 4 ml に溶解し、4 M 塩化水素/1,4 ジオキサン溶液 1 ml を加えた。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル/メタノールで結晶化させた。結晶を濾取後酢酸エチルにて洗浄することで、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(4'-シアノビフェニル-2-イル)プロピル]ピペラジン四塩酸塩 0.74 g を得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表 1 に示した。

#### 実施例 4

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(4'-カルバモイルビフェニル-2-イル)プロピル]ピペラジン四塩酸塩(表 1 中の化合物 22)の合成

(1) 実施例 3 の(1)で得た 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(4'-シアノビフェニル-2-イル)プロピル]ピペラジン 0.15 g を t-ブタノール 1.5 ml に溶解し、水酸化カリウム 50 mg を加え 30 分間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、飽和食塩水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロマトレックス NH、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、油状の 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(4'-カルバモイルビフェニル-2-イル)プロピル]ピペラジン 0.11 g を得た。

(2) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(4'-カルバモイルビフェニル-2-イル)プロピル]ピペラジン 0.10 g をエタノール 4 ml に溶解し、4 M 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 1 ml を加えた。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル/メタノールで結晶化させた。結晶を濾取後酢酸エチルにて洗浄することで、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(4'-カルバモイルビフェニル-2-イル)プロピル]ピペラジン四塩酸塩 0.10 g を得

た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に示した。

#### 実施例5

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(2-カルバモイル-4-フェニルチアゾール-5-イル)プロピル]ピペラジン四塩酸塩(表1中の化合物85)の合成

(1)実施例2と同様にして得た1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(2-エトキシカルボニル-4-フェニルチアゾール-5-イル)プロピル]ピペラジン 0.15 gを飽和アンモニア/エタノール溶液5 mlに溶解し一晩静置した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロマトレックスNH、ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(2-カルバモイル-4-フェニルチアゾール-5-イル)プロピル]ピペラジン 0.15 gを得た。

(2)1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(2-カルバモイル-4-フェニルチアゾール-5-イル)プロピル]ピペラジン0.13 gをエタノール4 mlに溶解し、4 M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液1 mlを加えた。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル/メタノールで結晶化させた。結晶を濾取後酢酸エチルにて洗浄することで、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(2-カルバモイル-4-フェニルチアゾール-5-イル)プロピル]ピペラジン四塩酸塩0.15 gを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に示した。

#### 実施例6

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(4-フェニルチアゾール-5-イル)プロピル]ピペラジン四塩酸塩(表1中の化合物81)の合成

(1)実施例2と同様にして得た1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(2-エトキシカルボニル-4-

フェニルチアゾール-5-イル)プロピル]ピペラジン 0.14 gをエタノール 5 ml に溶解し、1 M水酸化ナトリウム水溶液 0.28 ml を加え5時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、4 M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 3 ml を加え一晩攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣に1 M水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル=4：1）にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(4-フェニルチアゾール-5-イル)プロピル]ピペラジン 90 mgを得た。

(2) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(4-フェニルチアゾール-5-イル)プロピル]ピペラジン 90 mgをエタノール 4 ml に溶解し、4 M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 1 ml を加えた。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル/メタノールで結晶化させた。結晶を濾取後酢酸エチルにて洗浄することで、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(4-フェニルチアゾール-5-イル)プロピル]ピペラジン四塩酸塩 95 mgを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に示した。

#### 実施例7

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(2-ヒドロキシメチル-4-フェニルチアゾール-5-イル)プロピル]ピペラジン四塩酸塩(表1中の化合物83)の合成

(1) 実施例2と同様にして得た1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(2-エトキシカルボニル-4-フェニルチアゾール-5-イル)プロピル]ピペラジン 0.15 gをメタノール 3 ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 21 mgを加え一晩攪拌した。反応溶液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢

酸エチル＝4：1）にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(2-ヒドロキシメチル-4-フェニルチアゾール-5-イル)プロピル]ピペラジン 0.11 gを得た。

(2) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(2-ヒドロキシメチル-4-フェニルチアゾール-5-イル)プロピル]ピペラジン 0.10 gをエタノール 4 ml に溶解し、4 M塩化水素／1,4-ジオキサン溶液 1 mlを加えた。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル／メタノールで結晶化させた。結晶を濾取後酢酸エチルにて洗浄することで、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(2-ヒドロキシメチル-4-フェニルチアゾール-5-イル)プロピル]ピペラジン四塩酸塩 0.11 gを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に示した。

#### 実施例 8

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(2-アミノ-4-フェニルピリミジン-5-イル)プロピル]ピペラジン五塩酸塩(表1中の化合物94)の合成

(1) 実施例2と同様にして得た1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(5-オキソ-5-フェニルペンチル)ピペラジン 2.50 gをジメチルホルムアミド 7 ml に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 7 ml 及びピロリジン 7 mlを加え3時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(4-ベンゾイル-5-ピロリジン-1-イルペント-4-エニル)ピペラジン 2.95 gを得た。

(2) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(4-ベンゾイル-5-ピロリジン-1-イルペント-4-エニル)

ピペラジン 0.50 g をエタノール 5 ml に溶解した。この溶液にグアニジン塩酸塩 91 mg と水酸化カリウム 54 mg のエタノール溶液 5 ml を濾過しながら加えた。反応溶液を室温で 3 日間攪拌した後、9 時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックス NH、ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）にて精製し、油状の 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(2-アミノ-4-フェニルピリミジン-5-イル)プロピル]ピペラジン 0.20 g を得た。

(3) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(2-アミノ-4-フェニルピリミジン-5-イル)プロピル]ピペラジン 0.20 g をエタノール 4 ml に溶解し、4 M 塩化水素／1,4-ジオキサン溶液 1 ml を加えた。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル／メタノールで結晶化させた。結晶を濾取後酢酸エチルにて洗浄することで、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(2-アミノ-4-フェニルピリミジン-5-イル)プロピル]ピペラジン五塩酸塩 0.19 g を得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表 1 に示した。

#### 実施例 9

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(4-フェニルピリミジン-5-イル)プロピル]ピペラジン五塩酸塩（表 1 中の化合物 93）の合成

(1) 実施例 8 の(1)で得た 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(4-ベンゾイル-5-ピロリジン-1-イル)ペント-4-エニル]ピペラジン 0.50 g にギ酸アンモニウム 0.55 g、ホルムアミド 5 ml 及び水 0.1 ml を加え、180℃で 2 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックス NH、

ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(4-フェニルピリミジン-5-イル)プロピル]ピペラジン 0.16 gを得た。

(2) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(4-フェニルピリミジン-5-イル)プロピル]ピペラジン 0.16 gをエタノール4 mlに溶解し、4 M塩化水素／1,4-ジオキサン溶液 1 mlを加えた。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル／メタノールで結晶化させた。結晶を濾取後酢酸エチルにて洗浄することで、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(4-フェニルピリミジン-5-イル)プロピル]ピペラジン五塩酸塩 0.15 gを得た。本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に示した。

#### 実施例 10

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-イル)プロピル]ピペラジン四塩酸塩(表1中の化合物84)の合成

(1) 実施例2と同様にして得た1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(5-オキソ-5-フェニルペンチル)ピペラジン 0.20 gをクロロホルム：酢酸＝2：1の混合溶媒 8 mlに溶解した。この溶液に、臭素 47 mgをクロロホルム：酢酸＝2：1の混合溶媒 2 mlに溶解した溶液を10分間で滴下した。反応溶液を減圧下濃縮し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(4-ブromo-5-オキソ-5-フェニルペンチル)ピペラジン 0.22 gを得た。

(2) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(4-ブromo-5-オキソ-5-フェニルペンチル)ピペラジン 0.20 gをエタノール 2 mlに溶解し、チオ尿素 19 mgを加え1時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）にて精製し、油状の1-[2-

(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-イル)プロピル]ピペラジン 70 mgを得た。

(3) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-イル)プロピル]ピペラジン 70 mgをエタノール 4 ml に溶解し、4 M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 1 ml を加えた。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル/メタノールで結晶化させた。結晶を濾取後酢酸エチルにて洗浄することで、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-イル)プロピル]ピペラジン四塩酸塩 70 mgを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表 1 に示した。

#### 実施例 11

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(3-ヒドロキシ-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)プロピル]ピペラジン四塩酸塩(表 1 中の化合物 92)の合成

(1) 実施例 2 と同様にして得た 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(4-エトキシカルボニル-5-オキソ-5-フェニルペンチル)ピペラジン 0.13 gをエタノール 2 ml に溶解し、ヒドラジン-水和物 0.12 gを加え 3 時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロマトレックス NH、ヘキサン：酢酸エチル=3:1)にて精製し、油状の 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(3-ヒドロキシ-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)プロピル]ピペラジン 0.11 gを得た。

(2) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(3-ヒドロキシ-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)プロピル]ピペラジン 0.11 gをエタノール 4 ml に溶解し、4 M塩化水素/

1,4-ジオキサン溶液 1 ml を加えた。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル/メタノールで結晶化させた。結晶を濾取後酢酸エチルにて洗浄することで、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(3-ヒドロキシ-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)プロピル]ピペラジン四塩酸塩 0.10 g を得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表 1 に示した。

#### 実施例 12

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-{3-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]プロピル}ピペラジン四塩酸塩(表 1 中の化合物 60)の合成

(1)実施例 1 の(5)までの工程と同様にして得た 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(2-アセチルフェニル)プロピオニル]ピペラジン 0.55 g に 25% 臭化水素/酢酸溶液 1.3 ml 及びクロロホルム 5 ml を加え 10 分間攪拌した。この溶液に、臭素 0.21 g のクロロホルム溶液(2 ml)を滴下した。反応溶液を室温で 1 時間攪拌した後減圧下濃縮した。残渣をエタノール 10 ml に溶解し、チオ尿素 0.25 g を加え 30 分間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロマトレックス NH、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、油状の 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-{3-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]プロピオニル}ピペラジン 0.44 g を得た。

(2)1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-{3-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]プロピオニル}ピペラジン 0.34 g をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、水素化リチウムアルミニウム 23 mg を加え、1 時間加熱還流した。室温まで冷却し 25% アンモニア水 1 ml 加え、生じた沈殿をセライトろ過によりろ別した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロマトレックス NH、ヘ



キサン：酢酸エチル＝4：1)にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-{3-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]プロピル}ピペラジン0.22gを得た。

(3)1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-{3-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]プロピル}ピペラジン0.19gをエタノール4mlに溶解し、4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液1mlを加えた。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル/メタノールで結晶化させた。結晶を濾取後酢酸エチルにて洗浄することで、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-{3-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]プロピル}ピペラジン四塩酸塩0.20gを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に示した。

#### 実施例13

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(4'-フルオロビフェニル-2-イル)-3-オキソプロピル]ピペラジン四塩酸塩(表1中の化合物46)の合成

(1)実施例1の(4)で得た、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]ピペラジン5.7gをエタノール40mlに溶解し、4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液20mlを加えた。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた固体を酢酸エチルにて洗浄することで、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]ピペラジン四塩酸塩5.3gを得た。

(2)1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]ピペラジン四塩酸塩0.50gに2-アセチル-4'-フルオロビフェニル0.27g、濃塩酸0.1ml、1,3-ジオキソラン3ml及びジエチレングリコール5mlを加え、150℃で30分間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後トルエンを加え、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝1

0 : 1 及びワコーゲル C 200、クロロホルム：メタノール＝20 : 1) にて精製し、油状の 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(4'-フルオロビフェニル-2-イル)-3-オキソプロピル]ピペラジン 80 mg を得た。

(3) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(4'-フルオロビフェニル-2-イル)-3-オキソプロピル]ピペラジン 80 mg をエタノール 4 ml に溶解し、4 M 塩化水素 / 1,4-ジオキサン溶液 1 ml を加えた。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル / メタノールで結晶化させた。結晶を濾取後酢酸エチルにて洗浄することで、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[3-(4'-フルオロビフェニル-2-イル)-3-オキソプロピル]ピペラジン四塩酸塩を 65 mg 得た。

#### 実施例 14

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-ビフェニル-2-イルプロピル)ピペラジン三塩酸塩(表 1 中の化合物 29)の合成

(1) ジイソプロピルアミン 48.3 ml をテトラヒドロフラン 200 ml に溶解し、0℃で 2.5 M ノルマルブチルリチウム / ヘキサン溶液 137 ml を滴下した。反応溶液にパラフルオロフェニル酢酸 25.2 g のテトラヒドロフラン溶液 100 ml を滴下し、ヘキサメチルりん酸トリアミド (HMPA) 28.4 ml を加え室温に昇温して 30 分攪拌した。反応溶液を 0℃まで冷却し 1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン 32.5 g のテトラヒドロフラン溶液 100 ml を滴下し、室温に昇温して 3 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。水層に硫酸水素カリウムを加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣にエーテルを加えて室温で攪拌した。析出した結晶を濾取後エーテルで洗浄して、粉末の 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[カルボキシ-(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシピペリジン 30.0 g を得た。

(2) 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-[カルボキシ-(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシピペリジン 30.0 g をクロロホルム 60 ml に懸濁させ、0℃で濃硫酸 60 ml を滴下した。反応溶液を3時間加熱還流した後、0℃まで冷却し4 M 水酸化ナトリウム水溶液 400 ml、1,4-ジオキサン 200 ml、及びジ-*t*-ブチルジカルボネート 22.2 g を加えた。室温で30分攪拌した後、反応溶液に硫酸水素カリウムを加えて酸性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ワコーゲル C 200、クロロホルム：メタノール＝10：1）にて精製し、油状の 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-[カルボキシ-(4-フルオロフェニル)メチル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン 28.3 g を得た。

(3) 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-[カルボキシ-(4-フルオロフェニル)メチル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン 28.3 g をメタノール 300 ml に溶解し、水酸化パラジウム／炭素 2.80 g を加えて、水素雰囲気下室温で2日間攪拌した。セライト濾過にて触媒を濾別し、濾液を減圧下濃縮して粗の 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-[カルボキシ-(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン 28.0 g を得た。

(4) 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-[カルボキシ-(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン 9.2 g をジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、1-ベンジルオキシカルボニルピペラジン 6.6 g、1-(3,3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 6.3 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 6.3 g 及びトリエチルアミン 4.5 ml を加え室温で3時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックス NH、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）にて精製し、油状の 1-ベンジルオキシカルボニル-4-[2-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ピペラジン 11.0 g を得た。

(5) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-[2-(1-*t*-ブトキシカルボニル

ピペリジン-4-イル)-2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ピペラジン 10.6 g をメタノール 100 ml に溶解し、4 M 塩化水素/1,4-ジオキサン 溶液 50 ml を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣に 酢酸エチルを加え1 M 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機 層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮した。 残渣をジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、2-ヨードプロパン 2.95 ml 及び炭酸カリウム 8.1 g を加え室温で一晩攪拌した。反応溶液に酢酸エチル を加え水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。 乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、油状の 1-ベンジルオキシカルボニル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)アセチル]ピペラジン 6.2 g を得た。

(6) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)アセチル]ピペラジン 6.1 g をメタノール 60 ml に溶解し、水酸化パラジウム/炭素 0.60 g を加え水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮して油状の 2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-1-ピペラジン-1-イルエタノン 4.8 g を得た。

(7) 2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-1-ピペラジン-1-イルエタノン 0.30 g をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、3-ビフェニル-2-イルプロピオン酸 0.22 g、1-(3,3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 0.20 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 0.20 g 及びトリエチルアミン 0.14 ml を加え室温で3時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル=2：1) にて精製し、油状の 3-ビフェニル-2-イル-1-{4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)アセチル]ピペラジン-1-イル} プロパン

ー1-オン0.30 gを得た。

(8) 3-ビフェニル-2-イル-1- {4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)アセチル]ピペラジン-1-イル} プロパン-1-オン0.28 gをテトラヒドロフラン5 mlに溶解し、水素化リチウムアルミニウム40 mgを加え、30分間加熱還流した。室温まで冷却し25%アンモニア水1 ml加え、生じた沈殿をセライトろ過によりろ別した後ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロマトレックス NH、ヘキサン：酢酸エチル=4：1)にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-ビフェニル-2-イルプロピル)ピペラジン0.20 gを得た。

(9) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-ビフェニル-2-イルプロピル)ピペラジン0.18 gをエタノール4 mlに溶解し、4 M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液1 mlを加えた。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル/メタノールで結晶化させた。結晶を濾取後酢酸エチルにて洗浄することで、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-ビフェニル-2-イルプロピル)ピペラジン三塩酸塩0.20 gを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に示した。

#### 実施例15

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-シクロオクチル-4-オキソブチル)ピペラジン三塩酸塩(表1中の化合物101)の合成

(1) 実施例14の(6)で得た2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-1-ピペラジン-1-イルエタノン4.1 gをテトラヒドロフラン40 mlに溶解し、水素化リチウムアルミニウム0.45 gを加え、30分間加熱還流した。室温まで冷却し25%アンモニア水5 ml加え、生じた沈殿をセライトろ過によりろ別した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロマトレックス NH、クロロホルム：メタノール=50：1)にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソ

プロピルピペリジン-4-イル)エチル]ピペラジン 3.4 g を得た。

(2) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル]ピペラジン 0.30 g を N,N-ジメチルホルムアミド 3 ml に溶解し、4-ブロモ-1-シクロオクチルブタン-1-オン 0.35 g 及びジイソプロピルエチルアミン 0.31 ml を加え、70℃で3時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後酢酸エチルを加え、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル=4：1)にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-シクロオクチル-4-オキソブチル)ピペラジン 0.29 g を得た。

(3) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-シクロオクチル-4-オキソブチル)ピペラジン 0.29 g をエタノール 4 ml に溶解し、4 M 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 1 ml を加えた。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル/メタノールで結晶化させた。結晶を濾取後酢酸エチルにて洗浄することで、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-シクロオクチル-4-オキソブチル)ピペラジン三塩酸塩 0.28 g を得た。

#### 実施例 16

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[3-(4'-フルオロビフェニル-2-イル)-3-オキソプロピル]ピペラジン三塩酸塩(表1中の化合物47)の合成。

(1) 実施例15の(1)で得た1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル]ピペラジン 3.4 g をメタノール 40 ml に溶解し、4 M 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 10 ml を加えた。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル/メタノールで結晶化させた。結晶を濾取後酢酸エチルにて洗浄することで、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル]ピペラジン三塩酸塩 3.6 g を得た。

(2) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-

4-イル)エチル]ピペラジン三塩酸塩 0.50 g に 2-アセチル-4'フルオロビフェニル 0.27 g、濃塩酸 0.1 ml、1,3-ジオキソラン 3 ml 及びジエチレングリコール 5 ml を加え、150℃で30分間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後トルエンを加え、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル=10：1及びワコーゲルC200、クロロホルム：メタノール=20：1)にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[3-(4'-フルオロビフェニル-2-イル)-3-オキソプロピル]ピペラジン 80 mg を得た。

(3) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[3-(4'-フルオロビフェニル-2-イル)-3-オキソプロピル]ピペラジン 80 mg をエタノール 4 ml に溶解し、4 M 塩化水素／1,4-ジオキサン溶液 1 ml を加えた。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル／メタノールで結晶化させた。結晶を濾取後酢酸エチルにて洗浄することで、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[3-(4'-フルオロビフェニル-2-イル)-3-オキソプロピル]ピペラジン三塩酸塩を 75 mg 得た。

#### 実施例 17

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4,4-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-カルボキシブチル]ピペラジン四塩酸塩(表1中の化合物104)の合成

(1) 実施例2と同様にして得た1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4,4-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシカルボニルブチル]ピペラジン 0.50 g を濃塩酸 20 ml に溶解し一晩加熱還流した。反応溶液を減圧下濃縮し、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4,4-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-カルボキシブチル]ピペラジン四塩酸塩 0.44 g を得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に示した。

## 実施例 18

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4,4-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-カルバモイルブチル]ピペラジン四塩酸塩(表1中の化合物105)の合成

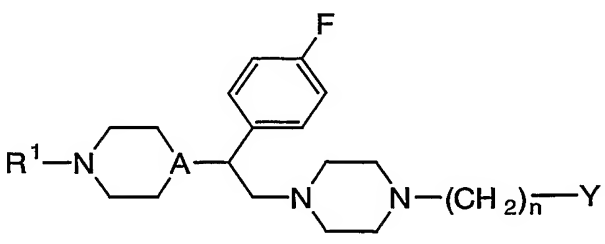
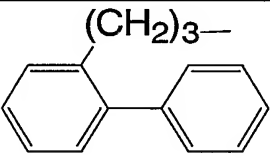
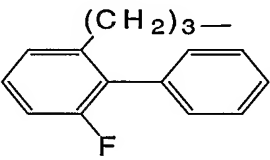
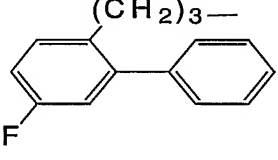
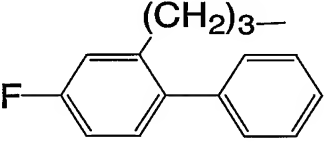
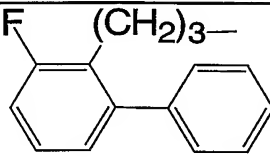
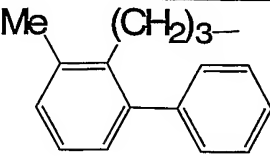
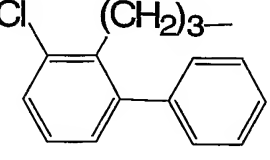
(1)実施例17で得た1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4,4-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-カルボキシブチル]ピペラジン0.20gを塩化チオニル5mlに溶解しジメチルホルムアミドを0.1ml加え80℃で2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン5mlに溶解し濃アンモニア水5mlを加え室温で2時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル=1：1)にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4,4-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-カルバモイルブチル]ピペラジンを80mg得た。

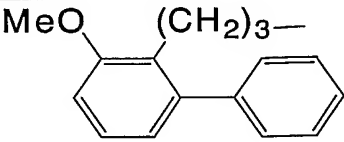
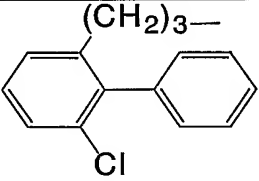
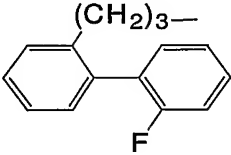
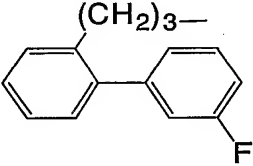
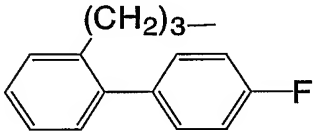
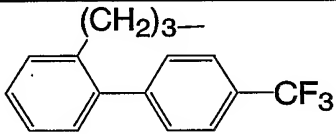
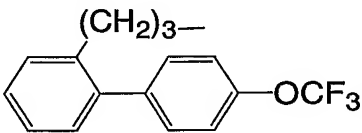
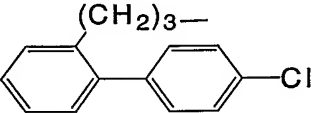
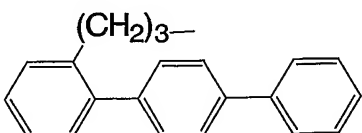
(2)1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4,4-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-カルバモイルブチル]ピペラジン80mgをエタノール4mlに溶解し、4M塩化水素／1,4-ジオキサン溶液1mlを加えた。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル／メタノールで結晶化させた。結晶を濾取後酢酸エチルにて洗浄することで、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4,4-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-カルバモイルブチル]ピペラジン四塩酸塩を75mg得た。

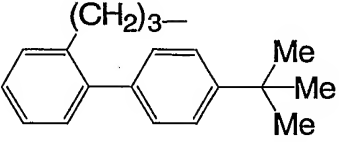
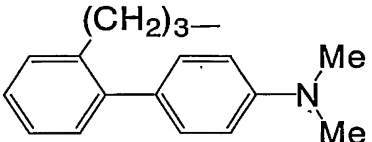
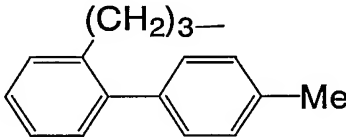
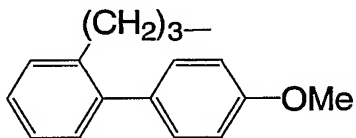
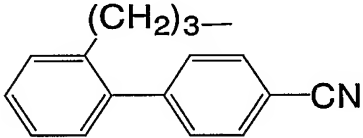
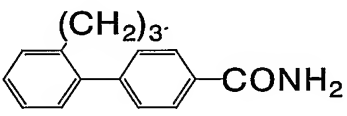
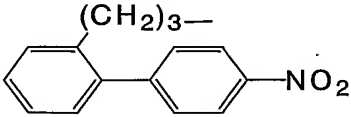
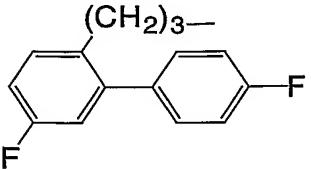
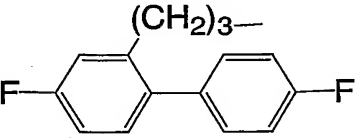
本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に示した。

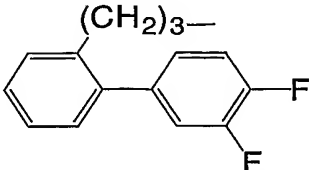
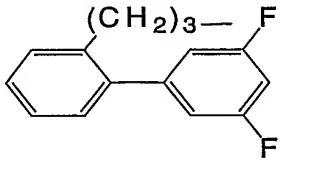
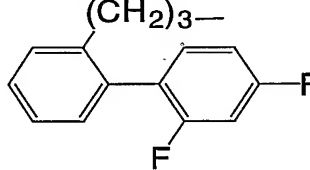
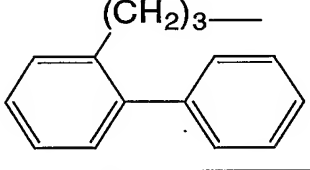
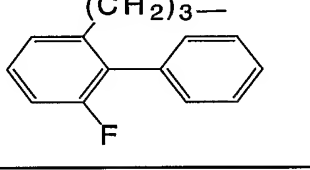
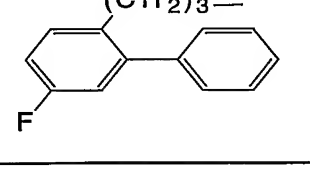
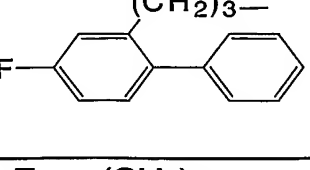
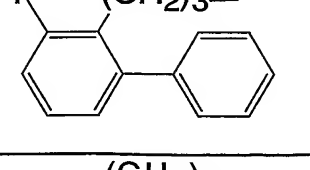
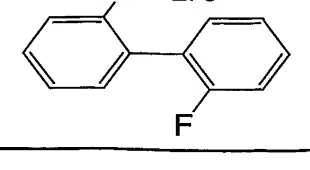


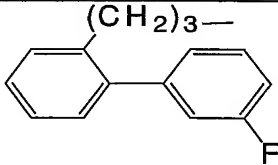
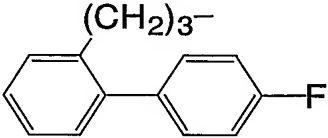
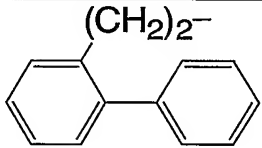
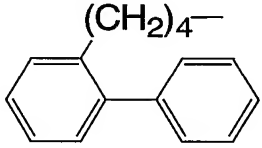
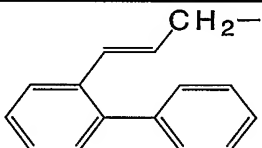
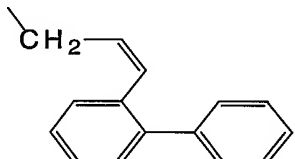
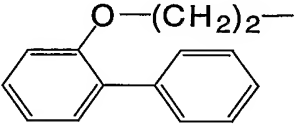
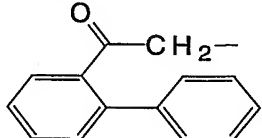
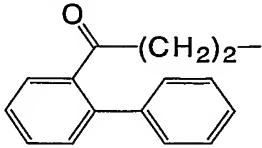
表1\*1

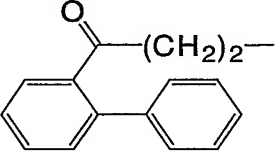
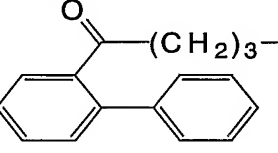
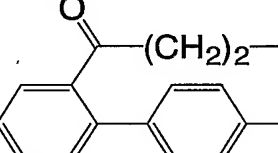
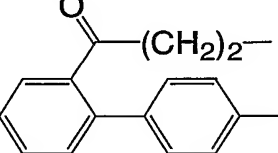
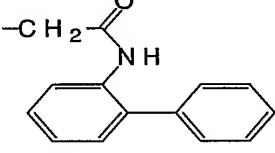
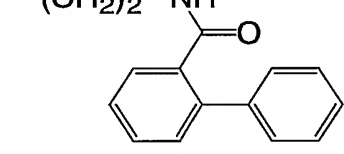
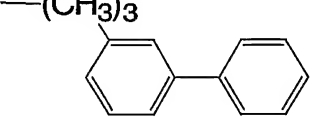
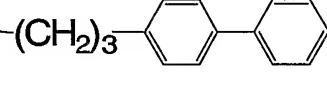
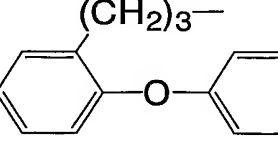
						
化合物 番号	実施例 番号	R <sup>1</sup>	A	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -Y	融点(°C)* <sup>2</sup>	結晶化溶媒
1	1	iPr	N		190-193* <sup>2</sup>	AcOEt:MeOH
2	1	iPr	N		196-199* <sup>2</sup>	AcOEt:MeOH
3	1	iPr	N		205-208* <sup>2</sup>	AcOEt:MeOH
4	1	iPr	N		197-199* <sup>2</sup>	AcOEt:MeOH
5	1	iPr	N		178-181* <sup>2</sup>	AcOEt:MeOH
6	1	iPr	N		178-180* <sup>2</sup>	AcOEt:MeOH
7	2	iPr	N		185-187* <sup>2</sup>	AcOEt:MeOH

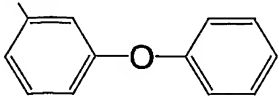
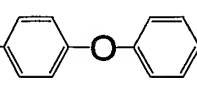
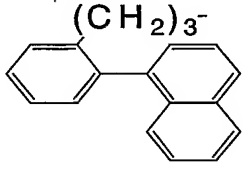
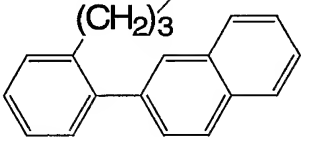
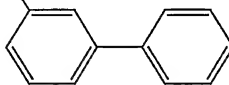
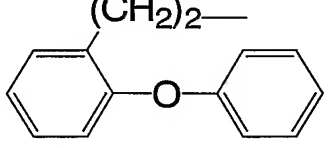
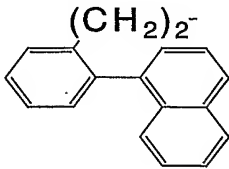
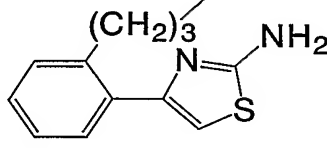
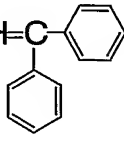
8	1	iPr	N		175-177 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
9	2	iPr	N		182-185 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
10	1	iPr	N		171-173 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
11	1	iPr	N		171-173 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
12	1	iPr	N		197-199 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
13	1	iPr	N		183-186 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
14	1	iPr	N		172-174 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
15	2	iPr	N		175-177 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
16	1	iPr	N		192-195 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH

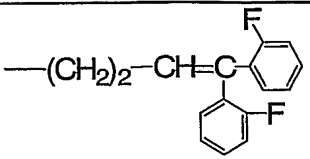
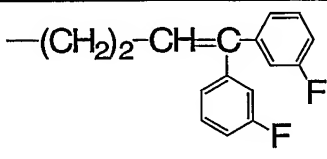
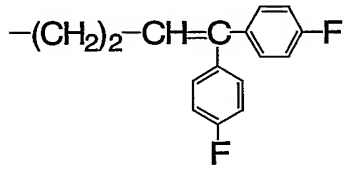
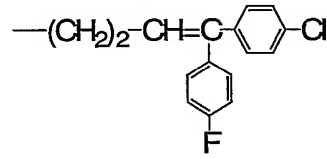
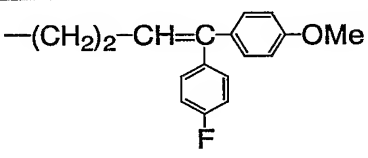
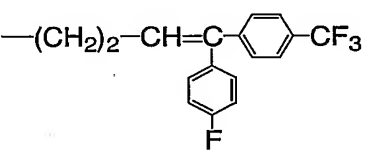
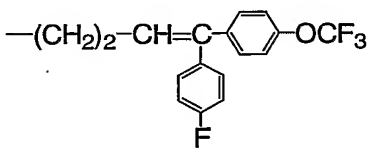
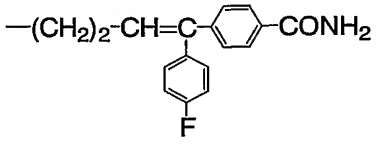
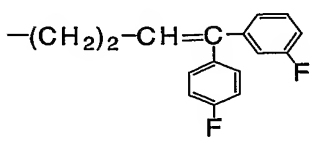
17	1	iPr	N		177-179 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
18	1	iPr	N		194-197 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
19	1	iPr	N		172-174 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
20	1	iPr	N		168-170 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
21	3	iPr	N		178-180 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
22	4	iPr	N		202-205 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
23	1	iPr	N		183-185 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
24	1	iPr	N		169-171 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
25	1	iPr	N		170-172 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH

26	1	iPr	N		208-211 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
27	1	iPr	N		181-184 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
28	1	iPr	N		182-185 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
29	14	iPr	CH		211-213 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
30	14	iPr	CH		227-229 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
31	14	iPr	CH		219-221 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
32	14	iPr	CH		229-231 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
33	14	iPr	CH		226-228 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
34	14	iPr	CH		221-223 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH

35	14	iPr	CH		218-220 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
36	14	iPr	CH		221-223 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
37	1	iPr	N		233-237 <sup>*2</sup> (decomposed)	AcOEt:MeOH
38	2	iPr	N		193-196 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
39	2	iPr	N		182-185 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
40	2	iPr	N		193-195 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
41	1	iPr	N		170-173 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
42	2	iPr	N		200-204 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
43	2	iPr	N		173-176 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH

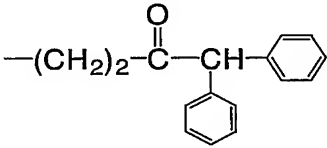
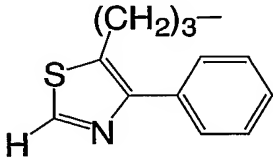
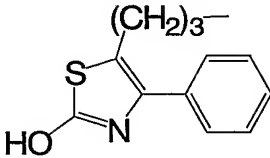
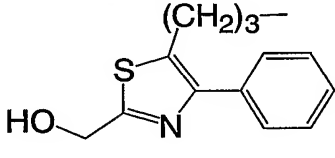
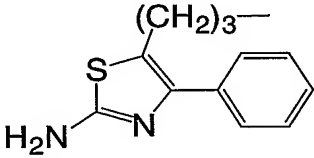
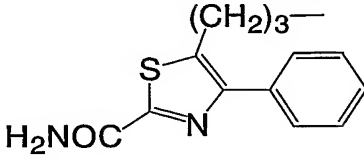
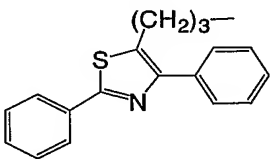
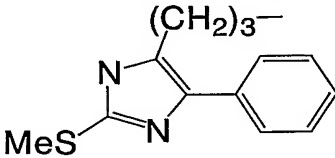
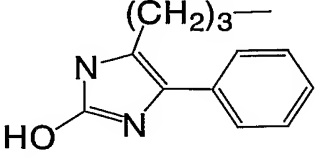
44	16	iPr	CH		195-199 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
45	2	iPr	N		169-173 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
46	13	iPr	N		166-170 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
47	16	iPr	CH		188-192 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
48	2	iPr	N		182-184 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
49	2	iPr	N		178-181 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
50	1	iPr	N		173-176 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
51	1	iPr	N		182-185 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
52	1	iPr	N		217-220 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH

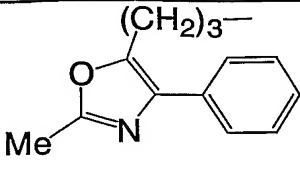
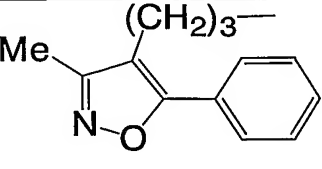
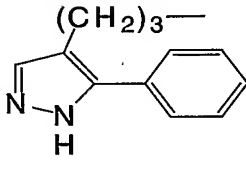
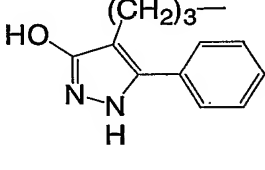
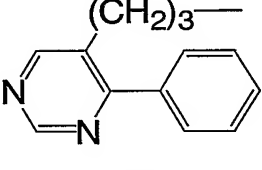
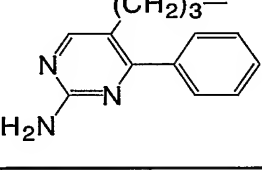
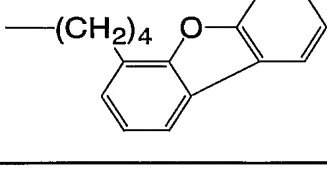
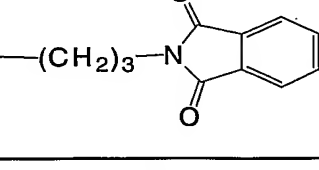
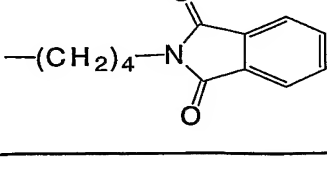
53	1	iPr	N	$\text{---}(\text{CH}_2)_3\text{---}$ 	213-215* <sup>2</sup>	AcOEt:MeOH
54	1	iPr	N	$\text{---}(\text{CH}_2)_3\text{---}$ 	232-235* <sup>2</sup>	AcOEt:MeOH
55	1	iPr	N	$(\text{CH}_2)_3\text{---}$ 	amorphous* <sup>4</sup>	
56	1	iPr	N	$(\text{CH}_2)_3\text{---}$ 	175-177* <sup>2</sup>	AcOEt:MeOH
57	1	iPr	N	$\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---}$ 	225-228* <sup>2</sup> (decomposed)	AcOEt:MeOH
58	1	iPr	N	$(\text{CH}_2)_2\text{---}$ 	220-225* <sup>2</sup> (decomposed)	AcOEt:MeOH
59	1	iPr	N	$(\text{CH}_2)_2\text{---}$ 	240-245* <sup>2</sup> (decomposed)	AcOEt:MeOH
60	12	iPr	N	$(\text{CH}_2)_3\text{---}$ 	212-215* <sup>2</sup>	AcOEt:MeOH
61	2	Me	N	$\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---CH---C---}$ 	182-184* <sup>3</sup>	EtOH

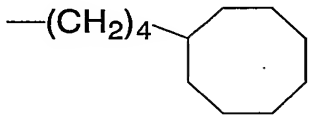
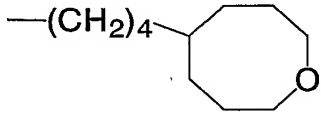
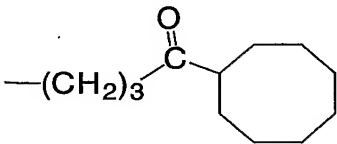
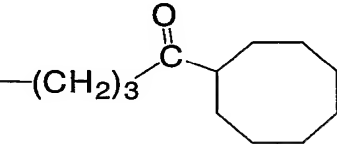
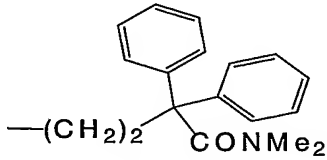
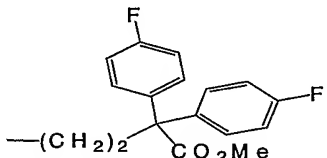
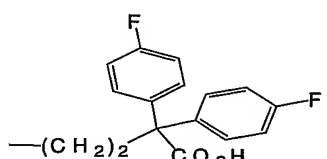
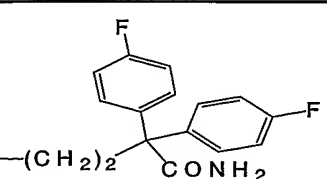
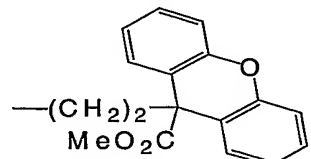
62	2	iPr	N		200-203 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
63	2	iPr	N		198-202 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
64	2	iPr	N		161-164 <sup>*3</sup>	EtOH
65	2	iPr	N		187-190 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
66	2	iPr	N		172-174 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
67	2	iPr	N		173-175 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
68	2	iPr	N		212-215 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
69	2	iPr	N		196-199 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
70	2	iPr	N		182-184 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH

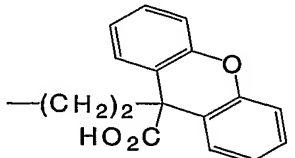
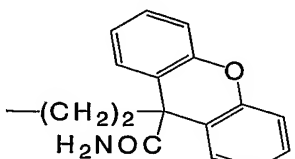
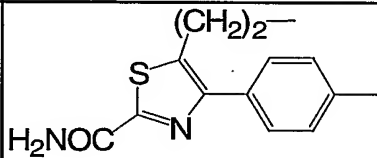
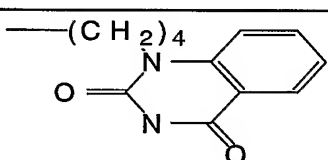
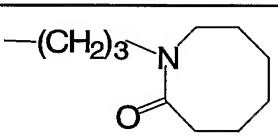


71	1	iPr	N	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}=\text{C}-\begin{array}{c} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{F} \\   \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{F} \end{array}$	203-207 <sup>*2</sup> (decomposed)	AcOEt:MeOH
72	2	Me	N	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\begin{array}{c} \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	181-182 <sup>*3</sup>	EtOH
73	2	iPr	N	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\begin{array}{c} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{F} \\   \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{F} \end{array}$	170-173 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
74	2	iPr	N	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\begin{array}{c} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{F} \\   \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{F} \end{array}$	amorphous <sup>*5</sup>	
75	2	iPr	N	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\begin{array}{c} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{F} \\   \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{F} \end{array}$	148-150 <sup>*3</sup>	EtOH
76	1	iPr	N	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\begin{array}{c} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{OMe} \\   \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{OMe} \end{array}$	169-172 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
77	1	iPr	N	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\begin{array}{c} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{Me} \\   \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{Me} \end{array}$	174-176 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
78	1	iPr	N	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-\text{CH}-\begin{array}{c} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{F} \\   \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{F} \end{array}$	177-181 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
79	13	iPr	N	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}-\begin{array}{c} \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	105-107 <sup>*3</sup>	EtOH

80	16	iPr	CH		179-182 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
81	6	iPr	N		194-197 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
82	2	iPr	N		179-182 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
83	7	iPr	N		185-188 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
84	10	iPr	N		205-208 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
85	5	iPr	N		193-196 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
86	10	iPr	N		187-191 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
87	2	iPr	N		amorphous <sup>*6</sup>	
88	11	iPr	N		amorphous <sup>*7</sup>	

89	2	iPr	N		188-192 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
90	1	iPr	N		220-230 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
91	8	iPr	N		202-206 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
92	11	iPr	N		205-209 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
93	9	iPr	N		180-183 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
94	8	iPr	N		166-170 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
95	1	iPr	N		155-157 <sup>*3</sup>	EtOH
96	3	iPr	N		179-181 <sup>*3</sup>	EtOH
97	2	iPr	N		110-112 <sup>*3</sup>	EtOH

98	1	iPr	N		174-176 <sup>*3</sup>	EtOH
99	1	iPr	N		212-216 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
100	2	iPr	N		194-197 <sup>*2</sup>	AcOEt:MeOH
101	15	iPr	CH		>225 <sup>*2</sup> (decomposed)	AcOEt:MeOH
102	2	iPr	N		113-116 <sup>*3</sup>	EtOH
103	2	iPr	N		104-106 <sup>*3</sup>	EtOH
104	17	iPr	N		amorphous <sup>*8</sup>	
105	18	iPr	N		amorphous <sup>*9</sup>	
106	2	iPr	N		105-107 <sup>*3</sup>	EtOH

107	17	iPr	N		amorphous* <sup>10</sup>	
108	18	iPr	N		amorphous* <sup>11</sup>	
109	5	iPr	N		190-193* <sup>2</sup>	AcOEt:MeOH
110	2	iPr	N		201-204* <sup>2</sup>	AcOEt:MeOH
111	2	iPr	N		180-183* <sup>2</sup>	AcOEt:MeOH

\* 1 : 表1中の表記について

iPr=Isopropyl。MeOH=メタノール。EtOH=エタノール。AcOEt=酢酸エチル

\* 2 : 塩酸塩

\* 3 : マレイン酸塩

\* 4 : 化合物55

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) 1.02(d,6H,J=6.2Hz) 1.42-1.55(m,2H)  
1.94-2.83(m,23H) 3.49(t,3H, J=6.4Hz) 6.92-7.01(m,2H)  
7.10-7.46(m,11H,) 7.79-7.88(m,2H)  
ESIMS(Positive) 579(M+H)<sup>+</sup>

\* 5 : 化合物74

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) 1.01(d,6H,J=7.5Hz) 1.40(m,2H)  
1.98(m,2H) 2.10-2.90(m,21H) 3.53(t,1H,J=7.2Hz)  
3.86(t,1H,J=7.8Hz) 6.80-7.03(m,8H) 7.10-7.24(m,4H)  
ESIMS(Positive) 579(M+H)<sup>+</sup>

\* 6 : 化合物87

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) 1.02(d,6H,J=6.4Hz) 1.70-1.88(m,2H)  
2.30-3.05(m,24H) 3.59(t,1H,J=7.0Hz) 6.92-7.68(m,9H)  
ESIMS(Positive) 535(M+H)<sup>+</sup>

\* 7 : 化合物88

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) 1.02(d,6H,J=6.4Hz) 1.72-1.82(m,2H)  
2.25-2.93(m,23H) 3.54(t,1H,J=6.4Hz) 6.97(t,2H,J=8.7Hz)  
7.15-7.38(m,7H) 8.97(brs,1H) 10.17(brs,1H)  
ESIMS(Positive) 579(M+H)<sup>+</sup>

- \* 8 : 化合物104  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,DMSO- $d_6$ ) 1.22(d,6H,J=7.5Hz) 1.46(m,2H)  
2.22(m,1H) 2.38(m,2H) 2.70(m,1H) 3.1-3.8(m,18H) 4.18(m,1H)  
4.56(m,1H) 7.18(m,4H) 7.30(m,6H) 7.40(m,2H) 10.34(brs,1H)  
11.68(brs,1H)  
ESIMS(Positive) 623(M+H)<sup>+</sup>
- \* 9 : 化合物105  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,CDCl<sub>3</sub>) 1.00(d,6H,J=7.5Hz) 1.26(m,2H)  
2.2-2.7(m,22H) 2.38(m,2H) 2.82(dd,1H,J=11.0,5.0Hz)  
3.52(t,1H,J=5.0Hz) 5.38(brs,1H) 6.00(brs,1H)  
6.9-7.1(m,5H) 7.18(m,2H) 7.2-7.3(m,5H)  
ESIMS(Positive) 622(M+H)<sup>+</sup>
- \* 10: 化合物107  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,DMSO- $d_6$ ) 1.20(m,8H) 2.16(m,1H)  
2.36(m,2H) 2.62(m,1H) 3.0-3.7(m,18H) 4.10(m,1H)  
4.46(m,1H) 7.10(m,4H) 7.2-7.4(m,8H)  
ESIMS(Positive) 601(M+H)<sup>+</sup>
- \* 11: 化合物108  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,CDCl<sub>3</sub>) 0.9-1.0(m,8H) 1.8-2.6(m,22H)  
2.98(dd,1H,J=11.0,5.0Hz) 3.48(t,1H,J=5.0Hz)  
5.18(brs,1H) 5.50(brs,1H) 6.9-7.3(m,12H)  
ESIMS(Positive) 600(M+H)<sup>+</sup>

### 試験例[MC 4 受容体結合実験]

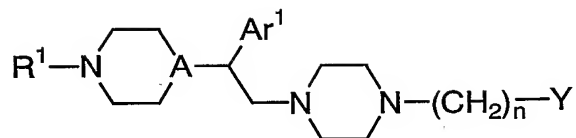
MC 4 受容体結合実験は Pharmacology & Toxicology, 79, 161-165, 1996 に掲載された方法に従って行った。ヒトMC 4 受容体をHEK-293細胞に発現させたヒトMC 4 受容体発現細胞膜はバイオリンクス社より購入した。細胞膜を2 mMエチレンジアミン4 酢酸、10 mM塩化カルシウム及び100  $\mu$ Mフェニルメチルスルフォニルフルオリドを含む50 mMトリス塩酸緩衝液(pH 7.4)でホモジナイズした。ホモジネートを48,000 $\times$ gで20分間、4℃にて遠心分離した。遠心分離により得られた沈査を同緩衝液で再ホモジナイズし、ホモジネートを48,000 $\times$ gで20分間、4℃にて遠心分離した。この操作を2度繰り返した。沈査をタンパク質濃度100  $\mu$ g/mlとなるように2 mMエチレンジアミン4 酢酸、10 mM塩化カルシウム、100  $\mu$ Mフェニルメチルスルフォニルフルオリド及び0.1%ウシ血清アルブミンを含む50 mMトリス塩酸緩衝液(pH 7.4)に懸濁し、粗膜標品として結合実験に用いた。粗膜標品(0.25 ml、25  $\mu$ gタンパク)を $[^{125}\text{I}]\text{Nle}^4\text{-D-Phe}^7\text{-}\alpha\text{-MSH}$ (最終濃度0.2 nM)と25℃で120分間反応させた。反応終了後、反応液をレセプター結合実験用セルハーバスターを用い、0.5%ウシ血清を含む50 mMトリス塩酸緩衝液(pH 7.4)に2時間浸したGF/Cガラス繊維濾紙上に吸引濾過した。濾紙上の放射活性を $\gamma$ カウンターにて測定した。1  $\mu$ Mの $\text{Nle}^4\text{-D-Phe}^7\text{-}\alpha\text{-MSH}$ 存在下における結合量を非特異的結合とし、1  $\mu$ Mの $\text{Nle}^4\text{-D-Phe}^7\text{-}\alpha\text{-MSH}$ 非存在下の結合である総結合から非特異的結合を差し引いたものを特異的結合とした。被検薬は100%DMSO溶液に溶解し、 $[^{125}\text{I}]\text{Nle}^4\text{-D-Phe}^7\text{-}\alpha\text{-MSH}$ と同時に膜標品に添加した。 $10^{-9}\sim 10^{-5}$ 濃度での抑制曲線から $\text{IC}_{50}$ 値を算出した。その結果、例えば、表1中の化合物86は162 nMを示した。

### 産業上の利用可能性

本発明化合物は、MC 4 受容体アンタゴニスト作用を有し、うつ症又は不安神経症治療薬として有用である。

## 請求の範囲

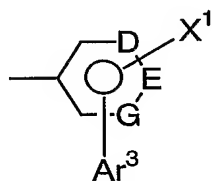
## 1. 式



{式中、 $n$ は1～8の整数を示し、 $R^1$ は水素原子又は $C_{1-10}$ アルキル基を示し、 $A$ は $CH$ 又は窒素原子を示し、 $Ar^1$ はフェニル基、又は $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、アラルキルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基が一つ若しくは二つ置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基から任意に選択された基の1～3個で置換されたフェニル基を示し、

$Y$ は式 $Y^1-Y^2-Ar^2$

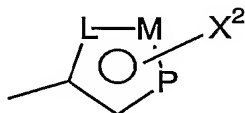
[式中、 $Y^1-Y^2$ は単結合、酸素原子、 $C(=O)$ 、 $CH=CH$ 、 $C(=O)-N(R^2)$ 又は $N(R^2)-C(=O)$ (式中、 $R^2$ は水素原子又は $C_{1-10}$ アルキル基を示す。)を示し、 $Ar^2$ はフタルイミド-1-イル基、ジベンゾフラニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{2-9}$ オキサシクロアルキル基、 $C_{2-9}$ ラクタム-1-イル基、1H-キナゾリン-2,4-ジオン-1-イル基、又は下記式



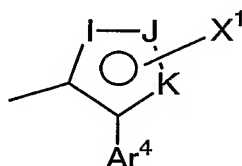
[式中、 $D$ 、 $E$ 及び $G$ は同一又は相異なって $CH$ 又は窒素原子を示し、 $X^1$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、 $C_{1-5}$ アルキルチオ基又はフェニル基を示し、 $Ar^3$ はフェニル基、ナフチル基、フェノキシ基、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、アラルキルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-5}$ アルキル基が一つ若しくは二つ置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、



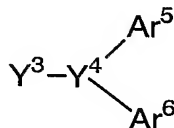
トリフルオロメトキシ基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基」から任意に選択された基の1～3個で置換されたフェニル基、ナフチル基若しくはフェノキシ基、又は下記式



(式中、L、M及びPは同一又は相異なってCH、NH、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、 $X^2$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、 $C_{1-5}$ アルキルチオ基又はフェニル基を示す。)で表される基を示す。]で表される基又は下記式

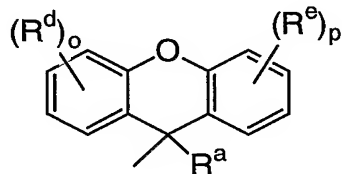


(式中、I、J及びKは同一又は相異なってCH、NH、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、 $X^1$ は前記と同意義であり、 $Ar^4$ はフェニル基又は $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、アラルキルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-5}$ アルキル基が一つ若しくは二つ置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基から任意に選択された基の1～3個で置換されたフェニル基を示す。)で表される基を示す。]で表される基又は下記式



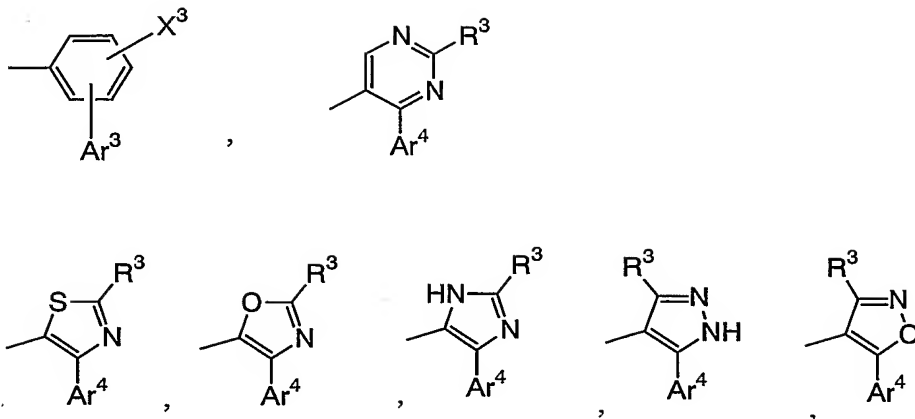
[式中、 $Y^3-Y^4$ は $CH_2-C(R^a)$  [式中、 $R^a$ は水素原子、式 $CO_2R^b$ 又は式 $CON(R^b)R^c$  (式中、 $R^b$ 及び $R^c$ は同一又は相異なって水素原子又は $C_{1-10}$ アルキル基を示す。)で表される基を示す。]、 $CH=C$ 又は $C(=O)-CH$ を示し、

$Ar^5$  及び  $Ar^6$  は同一又は相異なってフェニル基、「 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{1-10}$  アルコキシ基、アラルキルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-5}$  アルキル基が一つ若しくは二つ置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基」から任意に選択された基の1～3個で置換されたフェニル基、又は隣接の炭素原子と一緒に下記式



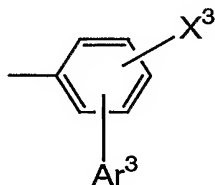
(式中、 $R^d$  及び  $R^e$  は、それぞれ水素原子、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{1-10}$  アルコキシ基、アラルキルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-5}$  アルキル基が一つ若しくは二つ置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基から任意に選択された基を示す。) で表される基を形成する基を示し、 $R^a$  は前記と同意義であり、 $o$  及び  $p$  は、それぞれ1～3の整数である。] で表される基である。} で表されるピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

2.  $Ar^2$  がフタルイミド-1-イル基、ジベンゾフラニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{2-9}$  オキサシクロアルキル基、 $C_{2-9}$  ラクタム-1-イル基、1H-キナゾリン-2,4-ジオン-1-イル基、又は下記式



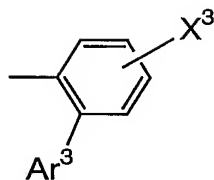
(式中、 $Ar^3$ 及び $Ar^4$ は前記と同意義であり、 $R^3$ は水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、 $C_{1-5}$ アルキルチオ基又はフェニル基を示し、 $X^3$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-10}$ アルキル基又は $C_{1-10}$ アルコキシ基を示す。)で表される基のいずれかである請求の範囲1記載のピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

3.  $Y$ が式 $Y^1-Y^2-Ar^2$ で表される基であり、 $Ar^2$ が下記式



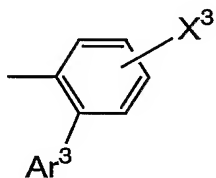
(式中、 $X^3$ 及び $Ar^3$ は前記と同意義である。)で表される基である請求の範囲2記載のピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

4.  $n$ が1～4の整数であり、 $R^1$ が $C_{1-4}$ アルキル基であり、 $Ar^1$ が1～3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基であり、 $Y^1-Y^2$ が単結合、 $C(=O)$ 又は $CH=CH$ であり、 $Ar^2$ が下記式



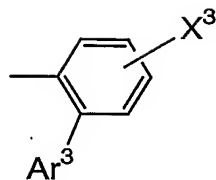
で表される基であり、 $Ar^3$ がフェニル基、ナフチル基、フェノキシ基又は「 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基が一つ若しくは二つ置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基」から任意に選択された基の1～3個で置換されたフェニル基である請求の範囲3記載のピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

5.  $n$ が1～3の整数であり、 $R^1$ が $C_{1-4}$ アルキル基であり、 $Ar^1$ が1～3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基であり、 $Y^1-Y^2$ が $CH_2-CH_2$ 又は $CH=CH$ であり、 $Ar^2$ が下記式



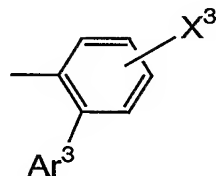
で表される基であり、 $Ar^3$ がフェニル基、ナフチル基、フェノキシ基又は「 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基が一つ若しくは二つ置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基」から任意に選択された基の1～3個で置換されたフェニル基である請求の範囲3記載のピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

6.  $n$ が2～5の整数であり、 $R^1$ が $C_{1-4}$ アルキル基であり、 $Ar^1$ が1～3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基であり、 $Y^1-Y^2$ は単結合であり、 $Ar^2$ が下記式



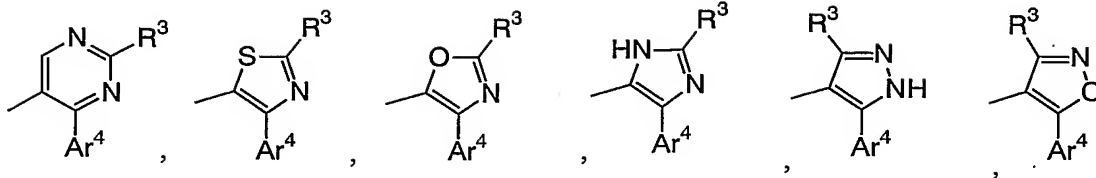
で表される基であり、 $Ar^3$ がフェニル基、ナフチル基、フェノキシ基又は「 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基が一つ若しくは二つ置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基」から任意に選択された基の1～3個で置換されたフェニル基である)で表される基である請求の範囲3記載のピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

7.  $n$ が1～3の整数であり、 $R^1$ が $C_{1-4}$ アルキル基であり、 $Ar^1$ が1から3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基であり、 $Y^1-Y^2$ が $C(=O)$ であり、 $Ar^2$ が下記式



で表される基であり、 $Ar^3$ がフェニル基又は1～3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基である請求の範囲3記載のピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

8.  $n$ が3であり、 $A$ が窒素原子であり、 $R^1$ が $C_{1-4}$ アルキル基であり、 $Ar^1$ が1～3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基であり、 $Y^1-Y^2$ は単結合であり、 $Ar^2$ が下記式

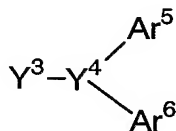


で表される基のいずれかであり、 $\text{Ar}^4$ がフェニル基であり、 $\text{R}^3$ が水素原子、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル基、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、 $\text{C}_{1-5}$ アルキルチオ基又はフェニル基である請求の範囲3記載のピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

9  $n$ が4であり、 $\text{R}^1$ が $\text{C}_{1-4}$ アルキル基であり、 $\text{A}$ が窒素原子であり、 $\text{Ar}^1$ が1～3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基であり、 $\text{Y}$ が式 $\text{Y}^1-\text{Y}^2-\text{Ar}^2$ で表される基であり、 $\text{Y}^1-\text{Y}^2$ が単結合であり、 $\text{Ar}^2$ が $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル基である請求の範囲2記載のピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

10.  $n$ が3であり、 $\text{R}^1$ が $\text{C}_{1-4}$ アルキル基であり、 $\text{A}$ が窒素原子であり、 $\text{Ar}^1$ が1～3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基であり、 $\text{Y}$ が式 $\text{Y}^1-\text{Y}^2-\text{Ar}^2$ で表される基であり、 $\text{Y}^1-\text{Y}^2$ が $\text{C}(=\text{O})$ であり、 $\text{Ar}^2$ が $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル基である請求の範囲2記載のピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

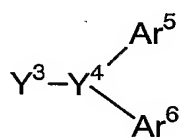
11.  $n$ が1～3の整数であり、 $\text{R}^1$ が $\text{C}_{1-4}$ アルキル基であり、 $\text{A}$ が窒素原子であり、 $\text{Ar}^1$ が1～3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基であり、 $\text{Y}$ が下記式



で表される基であり、 $\text{Y}^3-\text{Y}^4$ が $\text{CH}_2-\text{CH}$ 又は $\text{CH}=\text{C}$ であり、 $\text{Ar}^5$ 及び

Ar<sup>6</sup>が同一又は相異なってフェニル基又は「C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基及びカルバモイル基」から任意に選択された基の1～3個で置換されたフェニル基である請求の範囲1記載のピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

12. nが2であり、R<sup>1</sup>がC<sub>1-4</sub>アルキル基であり、Aが窒素原子であり、Ar<sup>1</sup>が1～3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基であり、Yが下記式



で表される基であり、Y<sup>3</sup>—Y<sup>4</sup>がC(=O)—CHであり、Ar<sup>5</sup>及びAr<sup>6</sup>が同一又は相異なってフェニル基又は1～3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基である請求の範囲1記載のピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

13. 請求の範囲1～12記載のピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩のMC4受容体アンタゴニストとしての利用。

14. 請求の範囲1～12記載のピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とする不安神経症又はうつ症治療薬。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13317

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/48, 211/26, 231/12, 233/70, 233/84, 239/26, 239/42, 261/08, 263/32, 277/40, 277/56, 295/12, 295/14, C07D307/91, 313/18, A61K31/496, 31/517, A61P3/04, 25/22, 25/24, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/48, 211/26, 231/12, 233/70, 233/84, 239/26, 239/42, 261/08, 263/32, 277/40, 277/56, 295/12, 295/14, C07D307/91, 313/18, A61K31/496, 31/517, A61P3/04, 25/22, 25/24, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02/00259 A1 (TAISHO PHARM. CO., LTD.), 03 January, 2002 (03.01.02), & AU 2001066342 A	1-12, 14
A	WO 96/05185 A1 (MITSUBISHI CHEM. CORP.), 22 February, 1996 (22.02.96), & CA 2197172 A & EP 777660 A1 & CN 1164856 A & JP 10-508826 A	1-12, 14
A	EP 310268 A2 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP.), 05 April, 1989 (05.04.89), & US 4826844 A & ZA 8806798 A & AU 8822155 A & GB 2210366 A & CA 1301757 A & JP 1-121281 A	1-12, 14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
04 March, 2003 (04.03.03)

Date of mailing of the international search report  
18 March, 2003 (18.03.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13317

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/35878 A1 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP.), 22 June, 2000 (22.06.00), & AU 200031231 A & BR 9916185 A & EP 1140838 A1 & JP 2002-532473 A	1-12, 14
A	WO 99/55695 A1 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP.), 04 November, 1999 (04.11.99), & AU 9939670 A & US 6066637 A & EP 1073651 A1 & CN 1307573 A & JP 2002-513016 A	1-12, 14
A	WO 97/28140 A1 (FABRE MEDICAMENT SA PIERRE), 07 August, 1997 (07.08.97), & FR 2744448 A & AU 9716070 A & EP 886636 A1 & BR 9707261 A & CN 1212690 A & NZ 331221 A & JP 2000-504004 A	1-12, 14
A	EP 479546 A2 (JOHN WYETH & BROTHER LTD.), 08 April, 1992 (08.04.92), & GB 2248616 A & AU 9184883 A & CA 2052619 A & PT 99134 A & US 5177078 A & NZ 240049 A	1-12, 14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13317

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claim 13 is relevant to method for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/48, 211/26, 231/12, 233/70, 233/84, 239/26, 239/42, 261/08, 263/32, 277/40, 277/56, 295/12, 295/14, C07D307/91, 313/18, A61K31/496, 31/517, A61P3/04, 25/22, 25/24, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/48, 211/26, 231/12, 233/70, 233/84, 239/26, 239/42, 261/08, 263/32, 277/40, 277/56, 295/12, 295/14, C07D307/91, 313/18, A61K31/496, 31/517, A61P3/04, 25/22, 25/24, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 02/00259 A1 (TAISHO PHARM. CO., LTD.) 2002. 01. 03 & AU 2001066342 A	1-12, 14
A	WO 96/05185 A1 (MITSUBISHI CHEM. CORP.) 1996. 02. 22 & CA 2197172 A & EP 777660 A1 & CN 1164856 A & JP 10-508826 A	1-12, 14
A	EP 310268 A2 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP.) 1989. 04. 05 & US 4826844 A & ZA 8806798 A & AU 8822155 A & GB 2210366 A & CA 1301757 A & JP 1-121281 A	1-12, 14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 03. 03

国際調査報告の発送日

18.03.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/35878 A1 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP.) 2000.06.22 & AU 200031231 A & BR 9916185 A & EP 1140838 A1 & JP 2002-532473 A	1-12, 14
A	WO 99/55695 A1 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP.) 1999.11.04 & AU 9939670 A & US 6066637 A & EP 1073651 A1 & CN 1307573 A & JP 2002-513016 A	1-12, 14
A	WO 97/28140 A1 (FABRE MEDICAMENT SA PIERRE) 1997.08.07 & FR 2744448 A & AU 9716070 A & EP 886636 A1 & BR 9707261 A & CN 1212690 A & NZ 331221 A & JP 2000-504004 A	1-12, 14
A	EP 479546 A2 (JOHN WYETH & BROTHER LTD.) 1992.04.08 & GB 2248616 A & AU 9184883 A & CA 2052619 A & PT 99134 A & US 5177078 A & NZ 240049 A	1-12, 14

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 13 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 13 に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。